

University of Groningen

Aspecten van het schildkliercarcinoom. Retrospectief onderzoek TRH/TSH/T3 relaties

Piers, Do Albertus

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1976

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Piers, D. A. (1976). *Aspecten van het schildkliercarcinoom. Retrospectief onderzoek TRH/TSH/T3 relaties.* [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

D. A. Piers

aspecten van schildkliercarcinoom

retrospectief onderzoek

TRH/TSH/T₃ relaties



specten van schildkliercarcinoom

Thyroid cancer

Clinical aspects

TRH/TSH/T₃ interactions

(with a summary in english)

STELLINGEN

1. De opvatting van Oppenheimer dat de TSH-afgifte direct samenhangt met de T_3 -spiegel in het bloed is niet meer houdbaar.

J. H. Oppenheimer. Thyroid hormones in liver. *Mayo Clin. Proc.* 47, 854–863, 1972.

2. Het is zinvol om bij neonaten 1 tot 2 weken na de geboorte screening op cretinisme te verrichten. De methode die daarbij de voorkeur verdient is de TSH-bepaling volgens Irie.

M. Irie, K. Enomoto en H. Naruse. Measurement of thyroid-stimulating hormone in dried blood spot. *Lancet*, 2, 1233–1234, 1975.

3. De cel die door Hürthle is beschreven is niet de Hürthle-cel.

K. Hürthle. Beiträge zur Kenntniss der Secretionsvorgangs in der Schilddrüse. *Arch. Gesamte Physiol.* 56, 1–44, 1894.

4. In de praktijk speelt bij het onderzoek van de schildklierfunctie de 'uptake' meting een ondergeschikte rol. Is eenmaal de diagnose hyperthyreoidie gesteld, dan is het veelal wel geïndiceerd de opname van radioactief jodium in de schildklier te meten.

5. Het verstrekken van uitslagen van niet door de arts aangevraagde klinisch-chemische onderzoeken is, zeker in een opleidingsziekenhuis, verwerpelijk. Zo het om economische redenen noodzakelijk wordt geacht, bepalingen te verrichten die niet geïndiceerd zijn, dan moet het betrokken laboratorium de uitslagen in eigen beheer houden en pas op verzoek van de arts hiervan mededeling doen.

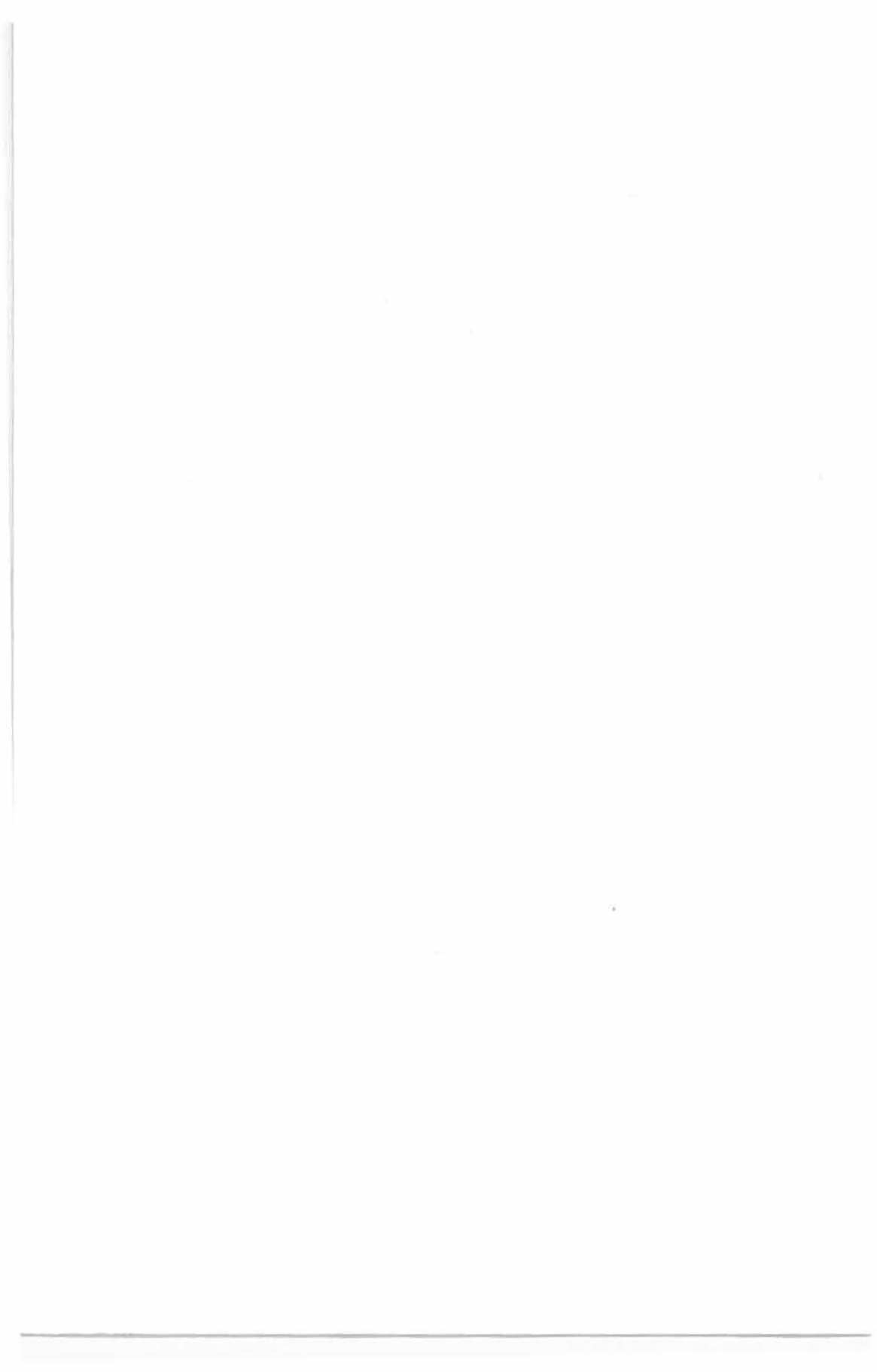
6. Een intra-abdominale bloeding bij een vrouw die een oraal contraceptivum gebruikt kan berusten op een ruptuur van een vaatrijke benigne tumor in de lever.

7. Bij elke leveraandoening op de kinderleeftijd moet als oorzaak de ziekte van Wilson worden overwogen.

8. De therapeutische waarde van een dieet-voorschrift wordt door de arts veelal overschat omdat hij de uitvoerbaarheid ervan in de praktijk onderschat.

9. Het exclusieve karakter van nucleair-geneeskundig onderzoek wordt uiteraard ook door de fiscus erkend; dat dit resulteert in een BTW-tarief van 16% voor radiofarmaca tegenover een heffing van 4% voor niet-radioactieve farmaca is echter verwerpelijk.
10. De versterkte diurese bij zwemmers wordt niet veroorzaakt door het naar binnen krijgen van water.
11. Het merendeel van de farmaceutische specialité's heeft op medische gronden geen bestaansrecht.
12. Dat een totale thyreoïdectomie inderdaad totaal is, is een illusie.
13. Terwijl in de obstetrie het aanleggen van de 'hoge tang' obsoleet is, dient thans vaardigheid te worden geëist in het hanteren van de 'zeer hoge tang' door medewerkers in de horeca-sector.
14. Door te bevorderen dat in naar de Grote Markt te Groningen leidende straten bouwwerken verrijzen, die het doorzicht in deze straten belemmeren, gedraagt de verantwoordelijke overheid zich op middeleeuwse wijze.

Stellingen, behorende bij het proefschrift van D. A. Piers;
12 mei 1976.



RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

Aspecten van schildkliercarcinoom

Retrospectief onderzoek TRH/TSH/T₃ relaties

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van het doctoraat in de
Geneeskunde
aan de Rijksuniversiteit te Groningen
op gezag van de rector magnificus
Dr. M. J. Janssen in het openbaar te verdedigen op
woensdag 12 mei 1976
te 14.45 uur precies

door

Do Albertus Piers

geboren te Veendam

PROMOTOR: PROF. DR. H. DOORENBOS
COREFERENT: DR. W. E. DE LANGE.

Aan de nagedachtenis van mijn vader.

Dit proefschrift werd bewerkt op de afdeling Klinische Endocrinologie (hoofd: Prof. Dr. H. Doorenbos) van de Kliniek voor Inwendige Geneeskunde (hoofd: Prof. Dr. E. Mandema). Het histologische onderzoek werd verricht door Dr. R. Eibergen, Pathologisch-Anatomisch Laboratorium (hoofd: Prof. Dr. Ph. J. Hoedemaeker). In het Centraal Isotopenlaboratorium (hoofd: Prof. Dr. M. G. Woldring) werden de scintigrafie en de TSH-bepalingen verricht. Bovendien werd in nauwe samenwerking met dit laboratorium de behandeling met radioactief jodium uitgevoerd. Waardevolle adviezen werden verstrekt door Prof. Dr. G. J. P. A. Anders, Dr. H. Beekhuis, Prof. Dr. J. Oldhoff, Drs. W. J. Sluiter, Drs. A. Vermey en Prof. Dr. M. G. Woldring.

Mevrouw C. Lohmeijer-Kemper verzorgde het typewerk. J. J. Pratt, B. Sc., verleende steun bij correctie van de summary. De heer A. Rijskamp vervaardigde de tekeningen. De foto's werden gemaakt door de Centrale Fotodienst en de afdeling Microfotografie van het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium.

De uitgave van dit proefschrift werd mede mogelijk gemaakt door financiële steun van de Jan Dekker-Stichting en de Dr. Ludgardine Bouwman-Stichting en van het Scholten-Cordes Fonds.

Inhoudsopgave

Inleiding	XI
1 Literatuuroverzicht	1
1 Indeling van de verschillende typen van schildkliercarcinoom	1
2 Experimentele schildkliercarcinomen	6
3 Etiologische factoren	7
A Uitwendige röntgenbestraling	7
B De rol van radioactief jodium	9
C Invloeden van thyreotroop hormoon	11
D Jodium-deficiëntie	12
E Autoimmuun thyreoiditis en schildkliercarcinoom	12
4 Geografische verspreiding	12
5 Optreden van de verschillende schildkliercarcinomen in relatie met leeftijd en geslacht	13
6 Functionele eigenschappen	14
7 Het gelijktijdig voorkomen van schildkliercarcinoom met andere aandoeningen	17
8 Overwegingen bij de diagnostiek	18
9 De behandeling van schildkliercarcinoom	22
A Chirurgisch	22
Complicaties	23
B De behandeling met ¹³¹ I	24
Complicaties	27
C Schildklierhormoon-preparaten	32
D Röntgenbestraling en cytostatica	33
10 De prognose	33
2 Onderzoek van de eigen patiënten	37
1 Wijze van uitvoering	37
A Inleiding	37
B De pathologisch-anatomische diagnose	37
C Het behandelingsschema	37

2	Resultaten	39
A	Samenstelling van de groep patiënten	39
B	Het papillaire en het folliculaire carcinoom	45
	Röntgenbestraling in de voorgeschiedenis	45
	De fysische bevindingen en het scintigram	47
	Het samen voorkomen met andere aandoeningen	48
	De heekundige behandeling	50
	Complicaties	51
	De behandeling met radioactief jodium	55
1	Het scintigram na de operatie	55
2	De ablatiedosis	56
3	De behandeling van patiënten met metastasen	56
4	Complicaties	62
5	Uitkomsten van de vijf jaar durende controle periode	63
6	Mortaliteit en prognose	63
7	Bespreking	63
C	Het anaplastische carcinoom	65
D	Het medullaire carcinoom	68
3	De spiegel van thyreotroop hormoon bij patiënten met schildkliercarcinoom onder verschillende omstandigheden	72
1	Inleiding	72
2	Methoden	72
3	Resultaten	75
A	De TSH-spiegel bij niet geopereerde patiënten	75
B	TSH-concentraties bij patiënten met schildkliercarcinoom tijdens behandeling met trijodothyronine	76
C	TSH-waarden na thyreoïdectomie en staken van de trijodothyronine medicatie	78
4	Bespreking	82
4	Bespreking van enkele wijzigingen in het beleid	86
	Samenvatting	89
	Summary	91
	Literatuurlijst	94

Inleiding

Kwaadaardige aandoeningen van de schildklier komen weinig voor. De sterfte hieraan in Nederland bedraagt ongeveer 100 gevallen per jaar, dit is minder dan 0,5% van de totale jaarlijkse sterfte tengevolge van kwaadaardige nieuwvormingen (194). Hoewel schildkliercarcinoom zeldzaam is, wordt de therapeutische gedragslijn bij een zwelling in de schildklier voor een belangrijk deel bepaald door deze mogelijkheid van carcinoom (346).

Er is geen eenstemmigheid over de behandeling; de gerapporteerde therapeutische resultaten tonen grote verschillen. Deze kunnen gedeeltelijk worden toegeschreven aan onderling niet vergelijkbare pathologisch-anatomische indelingen in de oudere literatuur.

Het vermogen van een deel van de schildkliercarcinomen om onder bepaalde omstandigheden jodium op te nemen, heeft de laatste decennia bijzondere mogelijkheden geboden voor onderzoek en behandeling. Het langdurig beloop van deze zogenaamde functionerende carcinomen, ook wanneer geen behandeling wordt ingesteld, bemoeilijkt de evaluatie van elke wijze van therapie.

In dit proefschrift zijn na een inleidend overzicht van de literatuur de gegevens verwerkt van 155 patienten, die in een periode van tien jaren onder behandeling zijn geweest voor de verschillende vormen van schildkliercarcinoom. De nadruk zal daarbij vallen op de therapeutische mogelijkheden, waarvan, naast enkele chirurgische aspecten, hoofdzakelijk de behandeling met radioactief jodium zal worden besproken. Tenslotte is het gedrag van schildklierstimulerend hormoon (TSH), dat mede bepalend is voor het resultaat van de therapie met radioactief jodium, onderzocht.

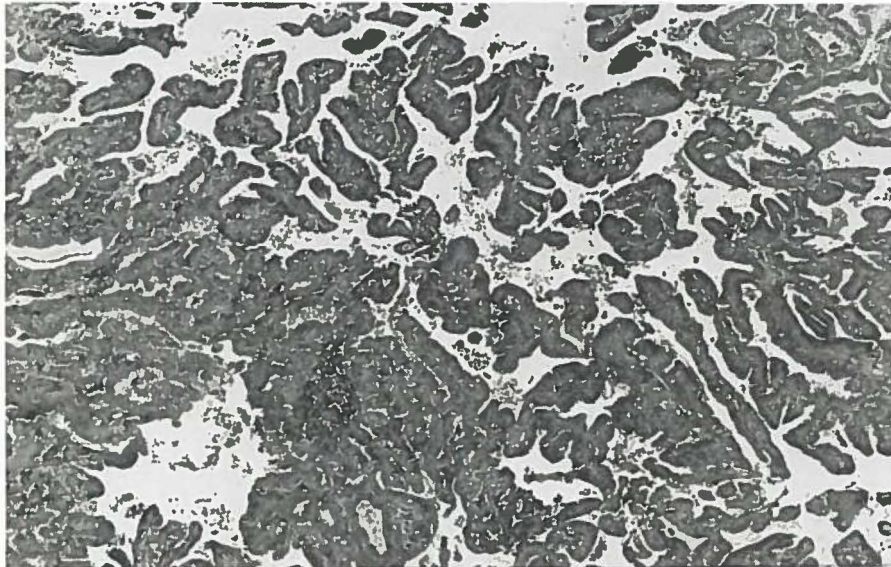
1. INDELING VAN DE VERSCHILLENDE TYPEN VAN SCHILDKLIERCARCINOOM

Binnen de groep van schildkliercarcinomen bestaat een grote verscheidenheid in biologisch gedrag. In sommige gevallen kan het carcinoom 10 of 20 jaren aanwezig zijn, zonder dat de gezondheidstoestand ongunstig beïnvloed wordt. Anderzijds is het bekend dat een snel groeiende schildkliertumor binnen een jaar tot de dood kan leiden.

Een belangrijke bepalende factor voor het klinisch beloop is het histologisch beeld. Er zijn in het verleden door verschillende auteurs uiteenlopende typeringen toegepast, waardoor veel verwarring is ontstaan en de onderzoeken onderling niet vergelijkbaar zijn.

De volgende indeling wordt sinds ruim 20 jaren in grote centra toegepast (119, 180, 436, 438). De rubricering geschiedt op grond van histologische kenmerken en luidt als volgt:

- papillair carcinoom
- folliculair carcinoom
- anaplastisch carcinoom
- medullair carcinoom.



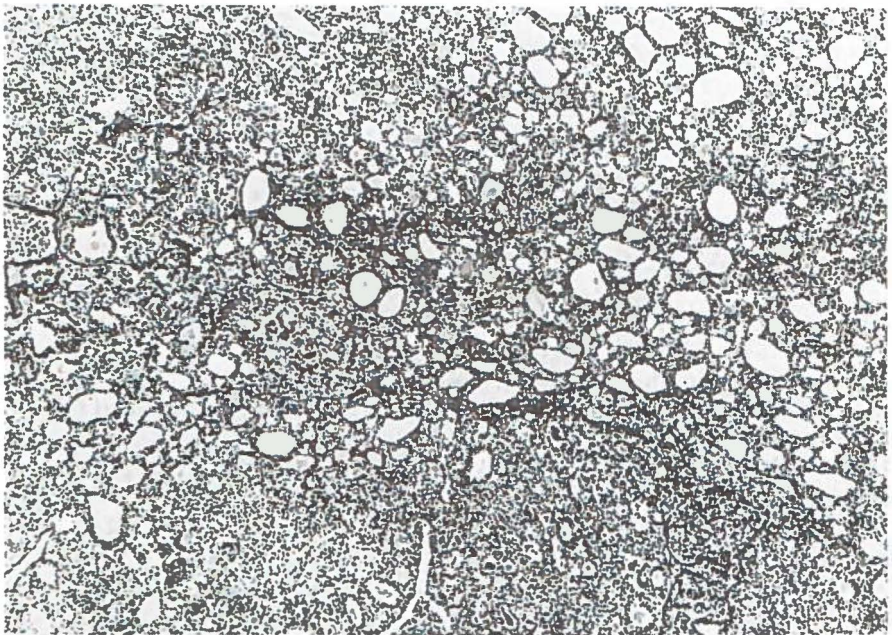
Figuur 1. Papillair carcinoom.

X56

De histologische kenmerken van deze vier typen worden in het kort als volgt omschreven (167).

Het *papillaire carcinoom* is opgebouwd uit grillige, guirlande vormige formaties van éénlagig hoog-gedifferentieerd epitheel. Binnen de plooien ligt enig losmazig bindweefsel met enkele bloedvaatjes. Er is een geringe cel- en kernatypie en er zijn weinig kerndelingen. Psammoom lichaampjes worden dikwijls gezien (fig. 1).

Het *folliculaire carcinoom* wordt gevormd door op normale follikels gelijkende formaties, welke eveneens zijn bekleed met éénlagig kubisch epitheel. De follikels kunnen sterk in grootte wisselen en meer of minder colloid bevatten. De cel- en kernatypie kan niet alleen van geval tot geval, maar ook in één tumor variëren (fig. 2).

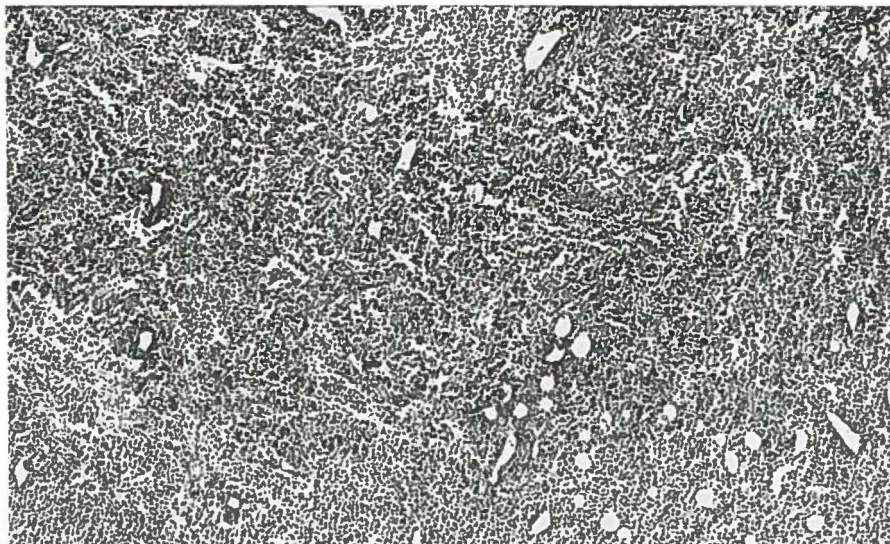


Figuur 2. Folliculair carcinoom.

X56

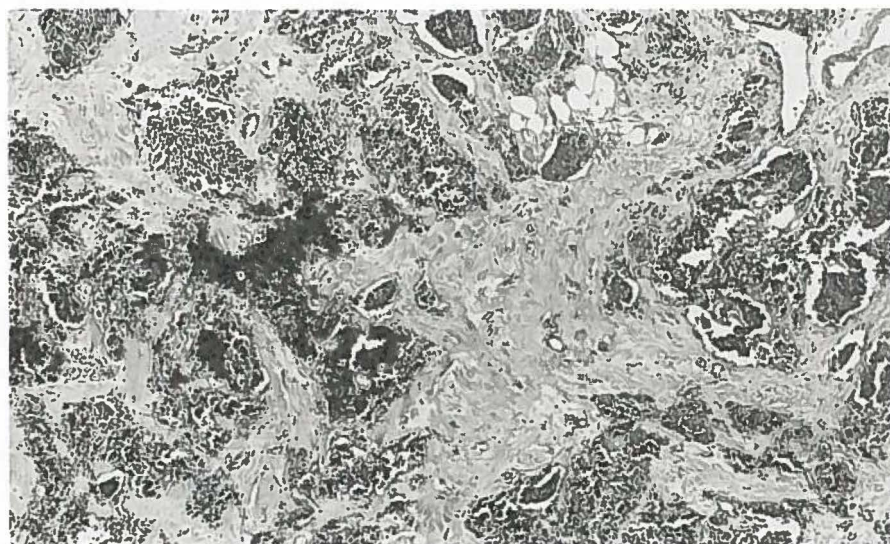
Anaplastisch schildkliercarcinoom bestaat uit velden, dicht opeen gelegen, zeer atypische cellen met talrijke, deels ook atypische kerndelingen. De tumorcellen liggen bijeen zonder een bepaalde structuur te vormen (fig. 3).

Het *medullaire carcinoom* is opgebouwd uit solide velden van ronde of polygonale cellen. De velden worden omgeven door fibreus-hyaline bindweefselschotten, waarin amyloid aantoonbaar is. Er zijn geen papillaire of folliculaire structuren aanwezig (fig. 4).



Figuur 3. Anaplastisch carcinoom.

X56



Figuur 4. Medullair carcinoom.

X56

Op grond van deze rubricering blijkt het mogelijk uitspraken te doen over het biologisch gedrag van de tumor (119, 436).

Tenminste 95% van alle kwaadaardige schildkliertumoren kunnen met deze indeling geclassificeerd worden (167, 168). Enkele zeldzame neoplasmata die buiten deze indeling vallen, zijn het planocellulaire schildkliercarcinoom en het hemangio-endotheloom (102, 243).

Het papillaire carcinoom

Het papillaire carcinoom is het meest voorkomende type van schildkliercarcinoom (tabel 1). Hierbij dient te worden opgemerkt dat tegenwoordig de meeste auteurs op grond van histologische kenmerken en het klinisch gedrag ook die vormen van schildkliercarcinoom tot het papillaire type rekenen, die naast de papillaire opbouw ook folliculaire elementen bevatten. Deze histologische mengvorm maakt het grootste deel uit van de papillaire carcinomen (119, 309, 436). Invasieve groei in bloedvaten en mitosen worden minder vaak dan bij de andere typen gezien. In 10% van de papillaire carcinomen zijn solide partijen gevonden (167). Het papillaire type metastaseert meestal naar regionale lymfklieren, met name naar de pre- en paratracheale klieren (265). Haematogene metastasering komt veel minder frequent voor.

Indien de gehele schildklier, waarin zich een papillair carcinoom bevindt, systematisch microscopisch wordt nagezien, dan blijkt er in een hoog percentage (38%, ref. 392; 78%, ref. 62) sprake te zijn van aanwezigheid van het carcinoom op diverse plaatsen. Hoogstwaarschijnlijk is hier sprake van lymfogene metastasering. Een multicentrisch ontstaan is echter in een deel van de gevallen niet uit te sluiten. Het frequent op meer dan één plaats in de schildklier voorkomen van carcinoom, terwijl er macroscopisch slechts één gelocaliseerde haard werd waargenomen, kan invloed hebben op de chirurgische gedragslijn (62, 430).

Tabel 1. Percentuele verdeling naar histologisch type.

Auteur	papillair	folliculair	anaplastisch	medullair
Hirabayashi (180)	73	17	5	5
Woolner (436)	61	18	15	6
Cuello (77)	33	37	25	6
Franssila (119)	44	26	25	5

Het folliculaire carcinoom

Van alle schildkliercarcinomen behoort 17% tot 37% tot de groep van het folliculaire type (tabel 1). Er wordt wel onderscheid gemaakt tussen het folliculaire carcinoom met weinig tekenen van invasieve groei en weinig mitosen en een type met ingroei in de vaten (167). Dit onderscheid is van belang voor de prognose.

Het folliculaire carcinoom metastaseert bij voorkeur haematogeen, met name naar de longen en het skelet (119, 309). Ook locale lymfogene metastasering komt voor. Het folliculaire carcinoom kan evenals het papillaire type, verspreid binnen het thyreoïed gevonden worden (309). Wat vroeger bekend stond als lateraal aberrant schildklierweefsel blijkt vrijwel steeds een lymfkliermetastase te zijn van een soms zeer klein folliculair carcinoom (49, 201, 440). Een uitzondering hierop is het in de mediaanlijn gelegen ectopische schildklierweefsel, dat beschouwd kan worden als een rest van de ductus thyreoglossus. Evenwel zijn ook in dit mediaan gelegen ectopische weefsel incidenteel schildkliercarcinomen gevonden (230, 354).

Een bijzondere vorm is het Hürthle-cell carcinoom dat is opgebouwd uit kenmerkende cellen, oncocyten, ook wel Askanazy- of Hürthle-cellen genoemd. Deze cellen bezitten een sterk eosinofiel cytoplasma, veroorzaakt door een excessieve toename van het aantal mitochondria. Er zijn overgangsvormen waargenomen van folliculaire cellen naar Hürthle-cellen (110, 243). Op grond van deze waarnemingen en het biologisch gedrag wordt het Hürthle-cell carcinoom meestal gezien als een variant van het folliculaire carcinoom (447).

Het anaplastische carcinoom

5 tot 25% van alle schildkliercarcinomen zijn van het anaplastische type (tabel 1). Deze ongedifferentieerde tumoren hebben een invasief karakter en leiden snel tot metastasering. Onderscheid wordt wel gemaakt tussen een type dat gekenmerkt is door de aanwezigheid van reuscellen en spoelvormige cellen en een klein-cellig type (167). Er zijn aanwijzingen dat het anaplastisch carcinoom kan ontstaan uit papilair of folliculair carcinoom (264, 292). Histologisch zijn in één tumor naast folliculaire en papillaire ook anaplastische componenten waargenomen (126, 197). In reeds jaren bestaande, pathologisch-anatomisch aangetoonde metastasen van papilair of folliculair carcinoom kan zich in korte tijd een anaplastisch carcinoom ontwikkelen (442).

Incidenteel is het voorkomen van anaplastisch carcinoom tesamen met medullair carcinoom beschreven (96).

Het klein-cellig type anaplastisch carcinoom kan soms histologisch moeilijk of in het geheel niet te onderscheiden zijn van in de schildklier gelocaliseerd reticulo- of lymfosarcoom (243, 437).

Het medullaire carcinoom

Sinds de beschrijving van Hazard e.a. (166) neemt het medullaire carcinoom een aparte plaats in binnen de groep van schildkliertumoren. Wat de frequentie betreft vormen de medullaire schildkliercarcinomen met 5—10% van het totaal de kleinste groep (77, 119, 180). De solide tumor bestaat uit velden maligne ontaarde C-cellen, ook wel parafolliculaire cellen genoemd, gescheiden door bindweefselsschotten, waarin amyloid aantoonbaar is (425). De algemeen gangbare benaming medullair carcinoom is eigenlijk minder toepasselijk; beter zou zijn de aanduiding solide carcinoom met amyloid (190).

De normale parafolliculaire of C-cellen zijn bij de mens voor het eerst aangetoond door Teitelbaum e.a. (383). Zij zijn verspreid gelegen in de schildklier, per gewichtseenheid weefsel worden de meeste C-cellen aangetroffen centraal in het middelste derde deel van elke kwab (434).

Normale C-cellen en ook de cellen van het medullaire carcinoom produceren het hormoon calcitonine (78). Bovendien kan het medullaire schildkliercarcinoom soms andere metabool-actieve stoffen maken.

Het medullair carcinoom kan familiair voorkomen en gaat dan vaak samen met andere aandoeningen als feochromocytoom, parathyreoïd adenoom en neuromen van de slijmvlies (178, 231, 246, 340, 409, 410).

Metastasering naar lymfklieren in de halsregio en het mediastinum komt veel voor. Op het moment van operatie blijkt er in 50% van de gevallen metastasering in

lymfklieren aanwezig te zijn (253, 438). Haematogene metastasering naar de lever, de longen en het skelet komt minder vaak voor (58, 178). Multifocaal voorkomen binnen de schildklier wordt dikwijls waargenomen (138).

Tenslotte dienen twee andere maligne aandoeningen, die incidenteel in de schildklier aanwezig zijn, te worden vermeld.

De *reticulosen*, met name het reticulosarcoom en het lymfosarcoom kunnen zich solitair gelocaliseerd in de schildklier presenteren (167, 437). Histologisch onderscheid met het klein-cellige type van anaplastisch carcinoom is vaak moeilijk (414, 415) evenals de differentiatie ten opzichte van het beeld van autoimmuun thyreoiditis (355).

Metastasen in de schildklier van een carcinoom elders worden bij obductie soms gevonden (243). Bij palpatie is een metastase in het thyreoïed vrijwel niet van een primair schildkliercarcinoom te onderscheiden (334). Deze metastasering in de schildklier is een laat optredend verschijnsel; de klinische betekenis is gering. Bij een patiënt met een bekend gemetastaseerd carcinoom is de kans dat een recent ontstane zwelling in de schildklier berust op een metastase veel groter dan de kans op een primair schildkliercarcinoom (335).

2. EXPERIMENTELE SCHILDKLIERCARCINOMEN

Bij onderzoek naar het effect van thyreostatica op de morfologie van de schildklier van ratten is een toename vastgesteld van het aantal schildklieradenomen en carcinomen (291). Toediening van zowel een thyreostaticum als van het carcinogeen acetylaminofluoreen geeft nog sterkere carcinoominductie (150). Door ratten langdurig jodiumarm voedsel te verstrekken kunnen eveneens schildkliercarcinomen verwekt worden (9). Bij goudhamsters (116) en muizen (322) is dezelfde waarneeming gedaan. Subtotale thyreoïdectomie bij ratten resulteert na twee jaren in een stijging van het aantal schildkliercarcinomen (91).

Toediening van radioactief jodium aan ratten kan het ontstaan van zowel goedaardige als kwaadaardige schildkliertumoren bewerkstelligen. Goldberg en Chaikoff (133, 134) zagen $1\frac{1}{2}$ –2 jaar na een éénmalige gift van $400\ \mu\text{Ci}\ ^{131}\text{I}$ aan ratten schildkliercarcinoom in verhoogde frequentie optreden. Andere onderzoekers hebben dit niet kunnen bevestigen (111). Meestal was na een dergelijke hoge dosis de gehele schildklier gedestruëerd. Wel blijken na herhaalde toediening van lagere doses ^{131}I (10–25 μCi) bij 26% van de proefdieren carcinomen en bij 50% adenomen te ontstaan (290). Wordt na ^{131}I -toediening langdurig methylthiouracil gegeven, dan neemt de frequentie van schildkliercarcinoom verder toe (89). Pasgeboren ratten blijken ten opzichte van volwassen dieren geen sterkere neiging te vertonen tot het ontwikkelen van schildklierneoplasmata. Doniach (92) onderzocht dit door aan pasgeboren ratten een voor hun gewicht aangepaste dosis radioactief jodium te geven.

Ook röntgenbestraling kan bij de rat het ontstaan van schildkliercarcinoom bevorderen (90, 225). De meest effectieve dosis voor het verwekken van schildkliercarci-

noom bij de volwassen rat ligt voor ^{131}I tussen 20 en 40 μCi en voor röntgenbestraling tussen 500 en 1000 rad (226). De tumoren die op boven beschreven wijzen geïnduceerd worden, tonen het beeld van het papillaire of folliculaire schildkliercarcinoom, gelijkend op de schildkliercarcinomen in de menselijke pathologie.

Het medullaire carcinoom komt bij bepaalde rattenstammen spontaan in vrij hoge frequentie voor (41, 226, 290). In de veterinaire geneeskunde is het frequent optreden van medullair carcinoom bij stieren bekend (32, 52).

Anaplastische schildkliercarcinomen kunnen niet dierexperimenteel geïnduceerd worden. Wel is bij muizen waargenomen dat schildkliercarcinomen, die onder invloed van jodium-deficiënt voedsel ontstonden, na herhaalde transplantatie binnen dezelfde stam, hun jodium-opnemend vermogen gaan verliezen. Het histologisch gedifferentieerde karakter verdwijnt en maakt tenslotte plaats voor een anaplastisch beeld (234).

In de genoemde experimentele situaties kan men in de ontwikkeling van het schildkliercarcinoom één of beide aspecten onderkennen, zoals die gepostuleerd zijn voor het ontstaan van experimentele huidtumoren en leucaemie bij muizen (27). In de eerste plaats de inductie van het carcinoom door radioactief jodium of röntgenbestraling. In de tweede plaats een stimulerende factor in dit geval een verhoogde TSH-spiegel. Na toediening van radioactief jodium, röntgenbestraling, thyreostatica, jodiumarm-voedsel en na partiële thyreoïdectomie kan een deel van de schildklierfunctie uitvallen, waarna een TSH-stijging te verwachten is. Indien de TSH-stijging voorkomen wordt door hypofysectomie, dan is na jodiumarm-voedsel en toediening van ^{131}I geen carcinoom-inductie waargenomen (261).

Aan de andere kant blijkt het mogelijk te zijn schildkliercarcinoom te induceren door autonoom TSH-producerende hypofysetumoren bij muizen te implanteren (157).

De spiegel van TSH in serum is in bovengenoemde onderzoeken niet bepaald. Slechts via indirecte weg, door beoordeling van het follikelepitheel en de aanwezigheid van hyperplasie en adenomen in de hypofyse, kon men een globale indruk krijgen over de hoogte van de TSH-spiegels.

3. ETIOLOGISCHE FACTOREN DIE EEN ROL KUNNEN SPELEN BIJ HET ONTSTAAN VAN SCHILDKLIERCARCINOOM BIJ DE MENS

A. UITWENDIGE RONTGENBESTRALING

Schildkliercarcinoom op de kinderleeftijd was in de eerste helft van de 20e eeuw een zeer zeldzame aandoening (431, 432). Sinds 1950 is een belangrijke toename in frequentie van schildklierneoplasmata bij kinderen gesignaleerd (95). Opvallend was dat bij 10 van 28 patiënten jaren tevoren röntgenbestraling van de halsstreek had plaatsgevonden.

Bestraling op de hals en het bovenste mediastinum werd tussen 1920 en 1950 veel toegepast voor een scala van niet-maligne aandoeningen, zoals tonsillitis, acné (3), lymfkliertuberculose en vooral voor een vermeende vergroting van de thymus. Bestraling op de thymus werd soms routinegewijs profylactisch toegepast bij ge-

zonde kinderen (137). In Rochester werd van de kinderen, geboren tussen 1935 en 1945, 1% om deze reden bestraald (169). Na de publicaties van Duffy (95) verschenen er mededelingen over grotere series (56, 155, 177, 263, 306, 314, 338, 339, 427, 428), waarin het in verhoogde frequentie voorkomen van schildkliercarcinoom werd bevestigd bij individuen, die op de kinderleeftijd bestraald waren in het halsgebied. Van 1722 personen die als kind bestraald werden, konden 27 jaar later 1502 opgespoord worden. Hiervan bleken er 10 een schildkliercarcinoom te hebben (338). Toen na enkele jaren dezelfde groep opnieuw onderzocht werd, werden nog 15 gevallen gevonden (281). Niet alleen is een toename gevonden van de kwaadaardige schildkliertumoren, ook het aantal adenomen nam toe (283).

Naast een verhoogde frequentie van schildkliertumoren is na bestraling van het hoofd-hals gebied ook een verhoogde frequentie gevonden van tumoren van de hersenen (255), de parotis (350), en mogelijk ook de larynx (129).

Bestraling van het halsgebied op volwassen leeftijd is in vroegere jaren veel toegepast bij lymfkliertuberculose en ter behandeling van hyperthyreoidie. Goolden (137) heeft in de literatuur 18 patiënten gevonden die op de hals bestraald waren op een leeftijd tussen 18 en 68 jaar en die na een periode van 8 tot 41 jaren een schildkliercarcinoom bleken te hebben. In een groep van 100 patiënten met schildkliercarcinoom hadden 21 patiënten in het verleden röntgenbestraling van het halsgebied ondergaan (34). 18 van deze 21 patiënten waren bestraald na hun 18e levensjaar.

Winship en Rosvoll (431) vonden bij gericht navragen dat 80% van 277 patiënten met schildkliercarcinoom in de jeugd in het halsgebied bestraald was. In 1967 vonden dezelfde auteurs bij een nieuwe groep van 107 patiënten dat dit percentage gedaald was tot 46. Het aantal nieuwe gevallen van schildkliercarcinoom op jonge leeftijd is in de Verenigde Staten dalende sinds 1960, nadat er in de 10 voorgaande jaren een duidelijke piek was geweest. Mogelijk hangt dit samen met het minder veelvuldig toepassen van röntgentherapie (432).

Sommige auteurs bevelen een periodiek onderzoek aan bij alle individuen die bestraling in het hoofd-halsgebied hebben ondergaan. Bij 100 van dergelijke personen, die geen klachten hadden, bracht een éénmalig onderzoek zeven gevallen van schildkliercarcinoom aan het licht (299). Arnold e.a. (6) vonden bij 1452 volwassenen zonder klachten, die 18 tot 32 jaar geleden op de hals bestraald waren geweest, 301 gevallen met palpabele afwijkingen in de schildklier. 193 hiervan werden geopereerd: bij 56 van hen bleek er sprake van een schildkliercarcinoom.

De periode tussen de bestraling en het vaststellen van het schildkliercarcinoom ligt bij 75% van de patiënten tussen $3\frac{1}{2}$ en 14 jaren, gemiddeld $8\frac{1}{2}$ jaar (432). Naarmate de bestraling op jongere leeftijd plaatsvond, wordt de latentietijd korter. Er is geen relatie gevonden tussen de duur van de latentieperiode en de stralingsdosis. Wel is er een verband tussen de hoogte van de dosis en de kans op het ontstaan van schildklierneoplasmata (283). De berekende dosis op de schildklier bedroeg bij de meeste patiënten 200–400 rad (169).

De histologie van de schildkliercarcinomen, ontstaan na bestraling, wijkt niet af van de bekende papillaire en folliculaire beelden. Anaplastische tumoren zijn na bestraling zeer zelden waargenomen. Ook het klinisch beloop van de mogelijk door bestraling geïnduceerde schildkliercarcinomen is niet anders dan dat van de tumoren zonder bekende voorafgaande röntgenbestraling (34, 82, 429, 432).

Uitvoerig onderzoek naar de gevolgen van uitwendige bestraling is verricht bij de inwoners van Hiroshima en Nagasaki, die in 1945 blootgesteld waren aan neutronen-, gamma- en röntgenstraling ten gevolge van explosie van nucleaire wapens. Behalve een toename van het aantal gevallen van leucaemie (30, 195) en speekselkliercarcinomen (25) werd ook een verhoogde frequentie van schildklierkarcinoom gevonden in de getroffen bevolking. De hoogste frequentie werd vastgesteld bij die patiënten, die de grootste stralingsdosis hadden gekregen (182, 274, 318, 359). Het interval tussen het tijdstip van bestraling en de vaststelling van het schildklierkarcinoom bedraagt meer dan 10 jaren. In 1970 waren er nog geen aanwijzingen dat de frequentie zijn hoogste top had bereikt (195), terwijl het jaarlijks aantal nieuwe gevallen van leucaemie reeds dalende was (416). Opvallend is dat in de groep van patiënten die in 1945 jonger dan 20 jaar waren, geen verschil in de frequentie van schildklierneoplasmata tussen de beide geslachten werd gevonden; bij de groep die op het moment van de explosies ouder dan 20 jaar was, komt het schildklierkarcinoom bij vrouwen driemaal zo vaak voor als bij mannen (274, 435). Geschat wordt dat de frequentie van schildkliercarcinomen bij de bestraalde personen 10 maal hoger ligt dan bij een vergelijkbare controlegroep (416).

Niet alleen bij de bevolking die aan directe straling blootstond, maar ook bij de mensen die binnen een week na de explosie de getroffen gebieden bezochten, is een verhoogde frequentie van leucaemie en schildklierkarcinoom gevonden. Het is mogelijk dat de 'fall out', waarin ondermeer radioactieve isotopen van jodium, hierbij een oorzakelijke factor is geweest (416).

B. DE ROL VAN RADIOACTIEF JODIUM

Een geval van besmetting met radioactief jodium op grote schaal deed zich voor in 1954 in de Stille Zuidzee. Bij proefnemingen met atoomwapens vond een ongeluk plaats waarbij een grote hoeveelheid 'fall out' het eiland Rongelap bereikte. Radioactieve isotopen van barium, strontium en jodium werden door inhalatie en door gebruik van besmet voedsel en drinkwater opgenomen in het lichaam van 67 bewoners. De berekende stralingsdosis op de schildklier bedroeg voor volwassenen ongeveer 160 rad en voor kinderen 700 tot 1400 rad (137). Deze goed omschreven populatie is nauwkeurig vervolgd. Er is een goede controlegroep beschikbaar bestaande uit bewoners die ten tijde van het ongeluk afwezig waren (65, 301). Van de 67 aan straling blootgestelde bewoners hadden er, 15 jaren na het incident, 16 een multinodulair struma en drie een papillair schildklierkarcinoom.

De meeste afwijkingen waren aanwezig bij individuen die ten tijde van het ongeval jonger waren dan 12 jaar (65, 66).

Onder 1378 kinderen die in de jaren 1952 tot 1955 blootgesteld waren aan 'fall out' van atoombomexplosies in Nevada is geen toename gevonden in de frequentie van schildklierkarcinoom (294). Dit onderzoek vond plaats van 1965 tot 1971, 10 tot 19 jaren na de expositie. De stralingsdosis op de schildklier van de kinderen wordt geschat op maximaal 100 rad, belangrijk lager dan bij het eerder genoemde incident in de Stille Zuidzee.

Bij de behandeling van hyperthyreoidie wordt sedert 30 jaar gebruik gemaakt

van ^{131}I . Incidentele mededelingen over het optreden van kwaadaardige schildkliertumoren na de therapie met radioactief jodium zijn sindsdien verschenen. Bij interpretatie van deze gegevens dient rekening te worden gehouden met de bevindingen van Olen en Klinck (268). Deze auteurs vonden in schildklierweefsel, dat wegens hyperthyreoidie chirurgisch verwijderd werd, in 2% van de 21.114 gevallen (meestal microscopisch kleine) haarden van schildkliercarcinoom. Bij de beoordeling werd in dit onderzoek als één van de histologische kenmerken de invasieve groei in kapsel en in bloedvaten gebruikt, zodat verwarring met het pseudo-carcinoombeeld ten gevolge van behandeling met thyreostatica, vermeden werd. Een nog hoger percentage schildkliercarcinoom by hyperthyreoidie wordt door Shapiro (332) vermeld: bij 12 van 152 patiënten (8%), die een schildklieroperatie ondergingen wegens hyperthyreoidie werd een schildkliercarcinoom gevonden. Het betrof hier gevallen van zowel het papillaire, het folliculaire als het anaplastische type. In tabel 2 zijn gegevens vermeld uit publicaties over het voorkomen van schildkliercarcinoom na behandeling met ^{131}I wegens hyperthyreoidie. Bij doornemen van de literatuur over dit onderwerp lijken er meer gevallen gerapporteerd te zijn (241). Veelal betreft het dan éénzelfde casus, waarop in verschillende publicaties gewezen wordt.

Tabel 2. Schildkliercarcinoom na behandeling met ^{131}I . Literatuurgegevens.

Auteur	aantal patiënten	leeftijd t.t.v. ^{131}I -toediening	dosis ^{131}I (mCi)	latentie-tijd (jaren)	type carcinoom
Sheline (393)	1	9	5,4	8	F
Kogut (213)	1 ^a	11	1,25	2	P
Burke (48)	1	26	4,7	10	F
Baker (11)	1	52	16	12	A
Barnard (13)	1	68	5,0	1	M
Shapiro (332)	3	36	9,0	3	F
		48	3,0	0,3	P
		43	3,0	0,3	F
Liechty (224)	1	25	3,4	10	F
Hamburger (154)	1	58	30	4	P
McDougall (241)	1	60	12,5	12	F + A
Kreps (215)	1	16	3,2	20	P
Pilch (282)	1 ^b	4 en 12	0,05	16—8	P
Reeve (298)	1	64	13	6	P + A
Wiener (424)	1	63	8,0	8	A

Opmerkingen: a: bovendien röntgentherapie gehad.

b: alleen radioactief jodium gebruikt voor diagnostische doeleinden.

Alle patiënten zijn van het vrouwelijk geslacht.

F = folliculair, P = papillair, A = anaplastisch, M = medullair carcinoom.

In onderzoeken bij kinderen die met ^{131}I zijn behandeld voor hyperthyreoidie, werd geen verhoogde frequentie van schildkliercarcinoom gevonden (135, 162, 213, 315, 368). In totaal hebben deze publicaties betrekking op 223 kinderen. Evenmin werd bij een onderzoek van 21.714 volwassenen na behandeling met radioactief jodium een toename waargenomen van het aantal schildkliercarcinomen ten opzichte van een grote groep patiënten die alleen geopereerd waren (84). De

observatieduur van deze patiënten was 3 tot 19 jaren, gemiddeld 8 jaren. Terwijl het carcinogeen effect van radioactief jodium bij proefdieren wel vast staat, is er over de rol van ^{131}I bij het ontstaan van schildkliercarcinoom bij de mens op grond van de huidige gegevens geen uitspraak te doen. Er zijn zoveel patiënten met ^{131}I behandeld (200.000 tot 400.000) en de berichten over het later optreden van schildkliercarcinoom zo incidenteel, dat de combinatie op coïncidentie lijkt te berusten (215).

C. INVLOEDEN VAN THYREOTROOP HORMOON

In de groep van patiënten met 'inborn errors of metabolism' van de schildklier zijn enkele gevallen bekend, bij wie in hyperplastische en adenomateuze schildklieren ook carcinoom is gevonden. Zo is het samen voorkomen van schildkliercarcinoom met peroxidase-deficiëntie beschreven (367), evenals de aanwezigheid van een schildkliercarcinoom bij patiënten met het Pendred-syndroom (106, 367) en bij een patiënt met thyreoglobuline-deficiëntie (70). Mogelijk speelt hier de langdurig verhoogde afgifte van thyreotroop hormoon (TSH) een rol van betekenis. Over de hoogte van de TSH-spiegel bij individuen, die een vergrote kans op schildkliercarcinoom hebben, is weinig bekend. Utiger (399) vond normale TSH-waarden bij kinderen die op de hals waren bestraald. Bij 1600 inwoners van Hiroshima en Nagasaki die in 1945 aan een hoge dosis straling blootstonden, konden Parker e.a. (273) geen verhoogde TSH-waarden vaststellen.

Lemarchand-Béraud e.a. (221) en Hargadine e.a. (158, 159) vonden bij patiënten met schildkliercarcinoom verhoogde TSH-waarden, die tijdens toediening van een voldoende dosering thyroxine moeilijk te verlagen waren. Lemarchand-Béraud maakte voor de TSH-bepaling gebruik van een heterologe radioimmunologische methode. Hargadine paste een heterologe histologische immunofluorescentie-techniek toe. Later konden met behulp van een radioimmunoassay met tegen humaan TSH gerichte antistoffen, deze waarnemingen niet bevestigd worden (143, 235).

Dat een schildkliercarcinoom aanwezig kan zijn bij een tekort aan TSH blijkt uit de mededeling van Sachson e.a. (312) over een patiënte, die jaren tevoren op de hals was bestraald, met een papillair schildkliercarcinoom en een geïsoleerde TSH-deficiëntie. Deze patiënte leed aan hypothyreoidie. De opname van radioactief jodium in de schildklier nam onder invloed van toediening van TSH i.m. sterk toe. De TSH-spiegel was onmeetbaar laag en steeg niet na TRH-injectie i.o.. Onderzoek van de andere hypofyse hormonen en van de sella turcica leverde geen afwijkingen op.

Samenvattend kan op grond van de huidige gegevens gesteld worden, dat in de menselijke pathologie de TSH-spiegel geen rol van betekenis speelt bij het ontstaan van schildkliercarcinoom.

D. JODIUM-DEFICIENTIE

Vroeger werd algemeen aangenomen dat schildkliercarcinoom in gebieden met jodium-deficiëntie en endemisch struma meer voorkwam. Bij nadere beschouwing kan deze opvatting niet gehandhaafd blijven (93). De gegevens uit de jodiumdeficiëntie en jodiumrijke gebieden zijn wat betreft het voorkomen van schildkliercarcinoom niet vergelijkbaar; de mededelingen omtrent de frequentie vóór en na jodium-suppletie in een kropgebied zijn tegenstrijdig, zodat thans aangenomen wordt dat er geen verband aanwijsbaar is tussen jodiumdeficiëntie en het ontstaan en voorkomen van schildkliercarcinoom bij de mens (295).

E. AUTOIMMUUN THYREOIDITIS EN SCHILDKLIERCARCINOOM

De autoimmuun thyreoiditis (M. Hashimoto) is een betrekkelijk vaak voorkomende aandoening, vooral bij vrouwen tussen 20 en 50 jaar: dezelfde leeftijdsgroep waarin ook papillair en folliculair carcinoom het meest voorkomen.

Een relatie tussen de twee aandoeningen is niet vastgesteld. Onder patiënten die lijden aan een autoimmuun thyreoiditis is geen verhoogde frequentie van schildkliercarcinoom gevonden. Bij patiënten met schildkliercarcinoom worden hoge titers van schildklierantilichamen niet vaker gevonden dan in een populatie zonder schildkliercarcinoom (93). Bij histologisch onderzoek worden wel locale infiltraties met lymfocyten in de omgeving van het carcinoom beschreven (141). Hierbij zijn geen schildklierantistoffen in het serum aanwezig. Dit verschijnsel wordt beschouwd als een locale reactie op het carcinoom (181), en niet als een uiting van een autoimmuun thyreoiditis.

4. GEOGRAFISCHE VERSPREIDING VAN SCHILDKLIERCARCINOOM

Van enkele gebieden waar gericht onderzoek naar de frequentie van schildkliercarcinoom is geschied, zijn betrouwbare gegevens bekend (148). In de meeste landen ligt het aantal nieuwe gevallen per jaar tussen 0,5 en 4,0 per 10^5 zielen. Opvallend is het veel voorkomen van schildkliercarcinoom op Hawaii: 9,7 gevallen per 10^5 zielen voor vrouwen en 3,5 per 10^5 zielen voor mannen (145), in bepaalde streken van Columbia (77), op IJsland en in Israël (85). In Columbia betreft het een endemisch kropgebied. Op Hawaii en IJsland is geen sprake van jodiumtekort.

De verhoogde frequentie van schildkliercarcinoom in bevolkingsgroepen die aan uitwendige straling hebben blootgestaan, is reeds vermeld. Het jaarlijks aantal nieuwe gevallen van schildkliercarcinoom in Nederland is niet bekend. Schattingen op grond van steekproeven wijzen op een frequentie van 2,0 per 10^5 zielen voor vrouwen en 0,5 per 10^5 zielen voor mannen (64, 85). Dit zou betekenen dat jaarlijks bij ongeveer 130 vrouwen en bij 33 mannen in Nederland een schildkliercarcinoom wordt vastgesteld.

De jaarlijkse geregistreerde sterfte aan schildkliercarcinoom in Nederland is in tabel 3 vermeld. De cijfers zijn ontleend aan opgaven van het Centraal Bureau voor de

Statistiek en zijn regelmatig gepubliceerd in de Jaarboeken voor Kankeronderzoek en Kankerbestrijding (194).

Tabel 3. Jaarlijkse sterfte aan schildkliercarcinoom in Nederland in de jaren 1966 t/m 1972.

	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	jaarlijks gemiddelde
mannen	25	28	33	33	26	36	53	33
vrouwen	61	54	73	66	59	61	69	64
totaal	86	82	106	99	85	97	122	97

Hoewel berekeningen op grond van deze gegevens het risico dragen van grote onnauwkeurigheid is het misschien toch mogelijk een indruk te verkrijgen over de sterfte ten gevolge van de verschillende typen van schildkliercarcinoom in Nederland.

Uitgaande van de geschatte morbiditeit van 163 nieuwe gevallen per jaar en de in tabel 3 berekende gemiddelde mortaliteit van 97 gevallen per jaar kan geschat worden dat 59% van de patiënten met schildkliercarcinoom ten gevolge van deze aandoening overlijdt.

Neemt men aan dat de mortaliteit van anaplastisch carcinoom 100% bedraagt (438) en dat het anaplastisch type 25% van alle schildkliercarcinomen omvat, dan is de bijdrage van dit type aan de mortaliteit in Nederland 41 gevallen per jaar. Dit zou betekenen dat 56 patiënten per jaar in Nederland overlijden aan een papillair, folliculair of medullair schildkliercarcinoom, een mortaliteit van 47%.

Uit Engeland, waar zowel de mortaliteit als de morbiditeit geregistreerd wordt, zijn overeenkomstige gegevens bekend (54).

5. OPTREDEN VAN DE VERSCHILLENDE SCHILDKLIERCARCINOMEN IN RELATIE MET LEEFTIJD EN GESLACHT

Anaplastische schildkliertumoren komen vrijwel alleen op hogere leeftijd voor. De frequentie neemt toe met het stijgen van de leeftijd, waarbij de verhouding tussen mannen en vrouwen ongeveer 1 : 1,5 is (119, 292, 387).

De diagnose medullair carcinoom wordt meestal gesteld bij patiënten boven de leeftijd van 40 jaren (119). De familiair optredende gevallen worden vaak eerder herkend, met name indien gebruik gemaakt wordt van de bepaling van het calcitoninegehalte in bloed (196, 246, 253). Er is geen duidelijk verschil in de frequentie bij de beide geslachten (138).

De papillaire en folliculaire carcinomen komen op alle leeftijden voor. De hoogste frequentie treft men aan in de leeftijdsgroep van 30 tot 60 jaar. Voor papillair carcinoom ligt de top ongeveer 10 jaar vroeger dan voor folliculair carcinoom (119, 180, 436, 438). Onder de leeftijd van 20 jaar is het papillaire carcinoom verreweg het meest voorkomende type (199, 432). Het papillaire en folliculaire carcinoom komt bij vrouwen twee- tot viermaal zo vaak voor als bij mannen (119, 180).

6. FUNCTIONELE EIGENSCHAPPEN VAN SCHILDKLIERCARCINOMEN

Papillaire en folliculaire carcinomen kunnen jodium opnemen, men spreekt daarom wel van functionerende schildkliercarcinomen. Deze opname is echter kwantitatief belangrijk geringer dan die in normaal schildklierweefsel (284, 286, 287).

Electronenmicroscopisch onderzoek tesamen met biochemische gegevens wijzen op endocriene activiteit van papillaire carcinomen (2) en folliculaire carcinomen met name ook bij die van het Hürthle-cell type (403).

De functie van papillaire en folliculaire carcinomen wordt meestal pas duidelijk nadat het normale schildklierweefsel uitgeschakeld is. Een aanvankelijk niet ^{131}I opnemende haard van carcinoomweefsel is dan in staat radioactief jodium te concentreren.

In de opeenvolgende stappen van de schildklierhormoon synthese kunnen echter stoornissen optreden. De opname van jodium is meestal verminderd, de jodering van thyreoglobuline kan gestoord zijn en de opslag van het gejodeerde thyreoglobuline is vaak beperkt (287).

Recent zijn gegevens bekend geworden van de biochemische effecten van TSH op papillair carcinoom in vitro (113). Daarbij werd een normale binding van ^{125}I -TSH aan de receptoren gevonden, echter een kwantitatief geringere stijging van de adenylcyclase-activiteit en het cyclisch AMP na TSH-toediening. De ^3H -adenine-incorporatie in papillair carcinoom wordt onder invloed van TSH minder gestimuleerd dan in normaal schildklierweefsel. Schorr e.a. (326) vonden bij een folliculair carcinoom in vitro na TSH-toediening toename van de adenylcyclase-activiteit. Papillaire carcinomen bleken in vitro slecht jodium te concentreren; de organificatie van jodium, hoewel geringer, is ongestoord. Toediening van TSH had hierop geen duidelijk stimulerend effect (112). In het carcinoomweefsel werd een thyroxine-gehalte gevonden dat per gram weefsel 12% bedroeg van het gehalte in normaal schildklierweefsel.

Valenta (400) beschrijft een patiënte met een folliculair schildkliercarcinoom met metastasen waarin wel concentratie van radioactief jodium is vastgesteld, zonder dat organificatie plaatsvond: na toediening van perchloraat verdween de radioactiviteit volledig uit de metastasen.

De biologische halfwaardetijd van radioactief jodium in schildkliercarcinoom is in het algemeen kort. Dat dit niet geheel toegeschreven kan worden aan hoge TSH-spiegels blijkt uit onderzoeken van Pochin e.a. (284): ook indien de TSH-spiegel onmiddellijk na de ^{131}I -gift onderdrukt wordt, is de turnover van radioactief jodium in het carcinoom verhoogd. Een gevolg van dit korte verblijf van jodium in het maligne weefsel is dat de periode waarin een therapeutische dosis ^{131}I effectief kan zijn, eveneens kort is. Gemiddeld is na 2 tot 3 dagen 50% van de opgenomen radioactiviteit uit het schildkliercarcinoom verdwenen. Functionerende schildkliercarcinomen nemen per gram weefsel onder gunstige omstandigheden 0,1 tot 0,5% van de toegediende hoeveelheid ^{131}I op (287). Normaal schildklierweefsel neemt onder normale omstandigheden 1 tot 2% per gram weefsel op.

Hoewel functionerend schildkliercarcinoomweefsel relatief minder endocrien actief is dan normaal schildklierweefsel zijn er enkele gevallen beschreven van hyperthyreoidie veroorzaakt door metastasen van een folliculair schildkliercarcinoom (97,

109, 130, 131, 236, 375, 402). Recent is een dergelijk geval met een T₃-hyperthyreoidie beschreven (376). Bij al deze patiënten was er een uitgebreide metastasering, zodat het beeld verklaard kan worden door de sterk toegenomen hoeveelheid van het minder actieve hormoonproducerend weefsel (287).

Functionerende schildkliercarcinomen kunnen abnormale jodoproteïnen produceren. Voor het belangrijkste deel zijn dit jood-albumine, monoiodotyrosine en geïodeerde serumglobulines (302), soms brokstukken van thyreoglobuline (97, 384). Lissitzky (228) meent dat hier niet zo zeer sprake is van abnormale stoffen als wel van een kwantitatief veranderde verhouding van normaal in de schildklier gevormde verbindingen. Met de PBI-bepaling worden deze abnormale jodoproteïnen samen met eventueel aanwezig thyroxine gemeten.

Na toediening van ¹³¹I wordt in de jodoproteïnen het radioactief jodium ingebouwd. Het gehalte in serum van deze radioactief gemerkte jodoproteïnen kan vastgesteld worden met behulp van PB ¹³¹I. Pochin gebruikt dit getal om een indruk te krijgen van de aanwezige hoeveelheid functionerend schildkliercarcinoomweefsel.

Anaplastisch schildkliercarcinoom neemt geen jodium op. Een aanvankelijk functionerend carcinoom verliest na dedifferentiatie tot anaplastisch carcinoom het vermogen jodium te concentreren. De incidentele waarneming dat anaplastische tumoren toch radioactief jodium opnemen (88) kan verklaard worden door aan te nemen dat er in dergelijke gevallen een gemengd functionerend-anaplastisch carcinoom aanwezig moet zijn. Waarschijnlijk zijn in deze groep ook onder te brengen de sporadische anaplastische carcinomen waarbij behandeling met radioactief jodium (353) of met schildklierhormoon (233) effect had.

Het medullaire schildkliercarcinoom is afkomstig van C-cellen, het kan geen jodium concentreren en produceert geen schildklierhormonen. De wel eens waargenomen thyreoglobulinesynthese lijkt te berusten op de aanwezigheid van kleine gebieden normaal schildklierweefsel, die verspreid liggen in het medullaire carcinoom (232). Het medullaire carcinoom produceert wel andere hormonen waarover in de laatste jaren veel bekend is geworden (247). In de parafolliculaire cellen in de schildklier vindt de synthese plaats van calcitonine. In medullair schildkliercarcinoomweefsel en ook in de metastasen hiervan zijn hoge gehalten aan calcitonine gevonden (4, 78, 248, 378). Echter ook in andere tumoren zoals het oatcell-carcinoom van de long (336), het carcinoid (317), feochromocytoom en neuromata (395, 407) zijn hoge calcitonine-concentraties vastgesteld. Bij patiënten lijdend aan medullair carcinoom worden reeds in een vroeg stadium van de aandoening hoge spiegels van calcitonine in het bloed gevonden (196, 245, 378). Hoewel sterk verhoogde calcitoninespiegels jarenlang aanwezig zijn bij sommige van deze patiënten leidt dit meestal niet tot metabole afwijkingen. De hyperparathyreoidie die vaak aangetroffen wordt bij patiënten met de erfelijke vorm van medullair carcinoom, is hoogstwaarschijnlijk niet het gevolg van de continue hoge calcitonine-spiegels. Er zijn meer argumenten om aan te nemen dat de hyperparathyreoidie een zelfstandig onderdeel van dit

syndroom is: er zijn patiënten lijdend aan dit syndroom met hoge parathormoon- en normale calcitonine-spiegels, ook zijn er gevallen van feochromocytoom met hyperparathyreoidie zonder medullair carcinoom (246).

Andere metabool actieve stoffen, die door het medullair carcinoom gesecerneerd kunnen worden, zijn prostaglandines (426), ACTH (76, 244), corticotrophin releasing factor (29), histaminase (16) en serotonine (204, 246). Ectopische productie van ACTH and CRF kunnen het beeld van de ziekte van Cushing veroorzaken. Excessieve productie van prostaglandines is waarschijnlijk de oorzaak van de hardnekkige waterige diarree die bij ongeveer 30% van de patiënten met medullair carcinoom voorkomt (28, 426), hoewel van calcitonine ook bekend is dat het na intraveneuze toediening bij normale personen een sterke secretie van water en electrolyten in het jejunum veroorzaakt (142).

Er zijn aanwijzingen dat het medullair carcinoom en ook het carcinoid, het oat-cell-carcinoom en tumoren uitgaande van bijniermerg en de eilandjes van Langerhans in het pancreas, alle afkomstig zijn van neuroectodermaal weefsel. Vroeg in de embryonale ontwikkeling worden uit de neurale lijst het autonome zenuwstelsel en het bijniermerg gevormd. Ook migreren cellen van de neurale lijst in ventrale richting naar de primitieve voordarm. Het is voorstelbaar dat de uit de voordarm gevormde endocriene klieren (schildklier, bijschildklier en thymus) neuroectodermale cellen bevatten (417). Deze cellen zijn ook in andere van de voordarm afgeleide organen teruggevonden, zoals de bronchiën en het pancreas (277). Naast deze embryologische relatie is er ook een functionele verwantschap tussen de cellen in de verschillende organen, afgeleid van de neuroectoderm. Deze cellen zijn in staat aminozuren nodig voor de opbouw van aromatische aminen op te nemen, te decarboxyleren en als polypeptide hormonen te secernereren. De groep van weefsels met deze eigenschappen wordt wel het APUD-systeem (*amine content, precursor uptake and decarboxylation*) genoemd (276). Met behulp van fluorescentietechnieken zijn deze aminen intracellulair aantoonbaar (277).

Waarschijnlijk hangt de aanwezigheid van amyloid in tumoren van het APUD-systeem samen met de synthese van aminen en polypeptide hormonen. Het voor medullair carcinoom karakteristieke amyloid is ook in andere tumoren van het APUD-systeem, zoals het feochromocytoom (271) en het insulinoom (372) gevonden. Morfologisch onderzoek toont aan dat het amyloid vooral op die plaatsen aanwezig is, waar de polypeptide synthese het meest actief is (249, 380). Het APUD-amyloid onderscheidt zich op enkele punten van het immuun-amyloid. Het bevat geen tryptofaan en tyrosine en geen korte ketens van immunoglobulinen (278), die wel in immuun-amyloid zijn aangetroffen (132). In amyloid van een medullair carcinoom is de binding van anti-calcitonine antistoffen aangetoond, terwijl dit bij immuun-amyloid niet mogelijk bleek (379). Dit wijst erop dat calcitonine in amyloid van medullair carcinoom aanwezig is.

Om verwarring te voorkomen dient in dit verband het begrip amyloidstruma nog kort genoemd te worden. Hierbij is er sprake van een vergroting van de schildklier ten gevolge van de aanwezigheid van (immuun)amyloid bij patiënten lijdend aan een primaire of secundaire amyloidose (257, 259). Histologisch is onderscheid ten opzichte van medullair carcinoom goed mogelijk: bij het amyloidstruma worden geen woekeringen van C-cellen gevonden (208).

7. HET GELIJKTJDIG VOORKOMEN VAN SCHILDKLIERCARCINOOM MET ANDERE AANDOENINGEN

Bij patiënten met hyperparathyreoidie ten gevolge van een bijschildklieradenoom wordt vaker dan op statistische gronden te verwachten is, een carcinoom gevonden, met name van colon en mamma. Dit lijkt ook het geval te zijn voor schildkliercarcinoom (afgezien van het medullaire type) zoals te zien is in tabel 4.

Tabel 4. Het voorkomen van schildkliercarcinoom bij patiënten met hyperparathyreoidie.

Auteur	aantal patiënten met hyperparathyreoidie	aantal patiënten met hyperparathyreoidie en schildkliercarcinoom
Ogburn (267)	230	4
Ellenburg (105)	93	7
Kaplan (205)	166	9
Krementz (216)	100	6
Trout (394)	30	3
Petro (280)	56	5

Bij het ziektebeeld van de familiale multipele intestinale polyposis, een pre-maligne aandoening waaruit zeer frequent coloncarcinoom ontstaat, is het samengaan met schildkliercarcinoom genoemd (50, 351).

Shimaoka e.a. (335) stelden bij 14 van 98 patiënten met schildkliercarcinoom een primair carcinoom elders vast. In de literatuur vonden deze auteurs bovendien 165 gevallen van carcinoma duplex waarbij naast een schildkliercarcinoom een tweede tumor aanwezig was. De localisatie van deze 'tweede' tumor toonde geen bijzondere kenmerken: de verschillende typen carcinoom kwamen in dezelfde verdeling voor als in een populatie zonder schildkliercarcinoom. Alleen leucaemie werd vaker dan verwacht aangetroffen. In een groep van 687 patiënten met schildkliercarcinoom vonden Wyse e.a., (443) bij 117 een maligniteit elders, met name in mamma, larynx en huid. Bij 92 vrouwen met schildkliercarcinoom werden acht gevallen van mammacarcinoom gevonden (57).

Bij de beoordeling van de betekenis van deze getallen dient met een aantal factoren rekening gehouden te worden zoals de frequentie van het (occulte) schildkliercarcinoom, de frequentie van carcinoma duplex in het algemeen en met gemeenschappelijke etiologische momenten zoals uitwendige röntgenbestraling, die de kans op zowel schildkliercarcinoom als larynxcarcinoom en parotistumoren (20) verhoogt. Afgezien van die gevallen waarin bestraling als etiologisch moment kan worden aangewezen, lijkt het samen voorkomen van schildkliercarcinoom met een carcinoom elders op toeval te berusten.

In tegenstelling hiermee gaat het familiale medullaire schildkliercarcinoom vaak samen met andere aandoeningen. Daarbij is sprake van een autosomaal dominant erfelijke aandoening met grote penetratie (324). Chromosomale afwijkingen bij dit ziektebeeld zijn niet vastgesteld (222). Het familiale medullaire carcinoom be-

hoort tot het multipel endocrien syndroom II (371). Hiervan kunnen verder deel uitmaken feochromocytoom, bijschildklieradenomen, neuromen, een habitus als bij arachnoidactylie en ziektebeelden ten gevolge van ectopische productie van polypeptidehormonen. Deze laatste groep afwijkingen kwam reeds ter sprake bij de functionele eigenschappen van het medullair carcinoom.

Het medullaire carcinoom komt in de hereditaire vorm vrijwel steeds multifocaal in de schildklier voor (246). Er is ook een beeld van hyperplasie van de C-cellen bekend, dat wel als een voorstadium van het medullaire carcinoom wordt beschouwd (433). Het feochromocytoom is in het multipel endocrien syndroom II in 75% van de gevallen dubbelzijdig aanwezig (246). Recent is ook van het feochromocytoom een voorstadium beschreven: hyperplasie van het bijniemerg (53).

De neuromen, woekeringen van zenuwweefsel, zijn meestal in de tong, de lippen en de oogleden gelegen. De lippen en oogleden worden daardoor verdikt, lijken hypertrofisch en geven aanleiding tot een kenmerkend uiterlijk (247).

Een of meer componenten van het multipel endocrien syndroom II kunnen ontbreken. In enkele grote families waren de subcutane neuromen geheel afwezig (178). Bij een andere familie werden deze afwijkingen daarentegen zo vaak waargenomen, dat hier van een multipel endocrien syndroom type III gesproken werd (212).

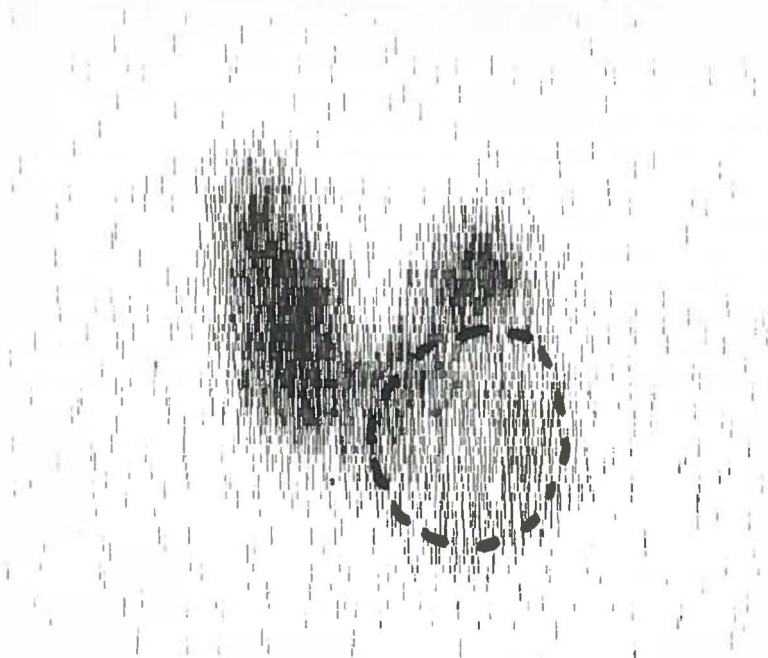
Zoals reeds eerder genoemd, worden alle weefsels die betrokken zijn bij het multipel endocrien syndroom II in functioneel opzicht gerekend tot het APUD-systeem (276). Embryologisch gezien zijn zij alle (behalve de bijschildklieren) afkomstig van de neuroectoderm (417). Het ziektebeeld is daarom wel familiäre chromaffinomatose genoemd (231).

Niet alleen bij de hereditaire vorm van medullair carcinoom worden feochromocytoom, hyperparathyreoidie en neuromen gevonden, ook bij de geïsoleerde gevallen zijn deze afwijkingen incidenteel waargenomen (247). Het multipel endocrien syndroom II, dat meestal familiair aanwezig is, kan dus ook geïsoleerd optreden.

8. OVERWEGINGEN BIJ DE DIAGNOSTIEK VAN HET SCHILDKLIER-CARCINOOM

In de meeste gevallen is het eerste symptoom van een schildkliercarcinoom een zwelling in de halsstreek (119, 369). Deze zwelling kan berusten op een solitaire nodus in de schildklier, al dan niet met vergrote lymfklieren in de omgeving. Er kunnen enkele knobbels in de schildklier zijn, maar ook een diffuse vergroting is mogelijk. Teken van compressie en doorgroei in de omgevende organen worden vooral bij de snel groeiende anaplastische carcinomen gevonden. Een in enkele dagen ontstane zwelling berust meestal op een bloeding in een cyste. Een andere vorm waarin een kwaadaardig schildklierneoplasma zich kan presenteren is het toenemen in grootte van een reeds jaren bestaand struma. Dit is vooral van anaplastische en folliculaire carcinomen beschreven (119).

Ook een lymfklierzwelling in de hals zonder palpabele afwijkingen in het thyreoïd kan het eerste symptoom zijn (431). Meestal is er dan sprake van een papillair carcinoom, dat, vooral op jongere leeftijd, dikwijls kleiner is dan de lymfkliermetastase (341). Folliculaire carcinomen tonen sterk de neiging tot haematogene



Figuur 5. Scintigram van de schildklier; voorbeeld van een koude nodus. Ter plaatse van een zwelling, in de onderste helft van de linker kwab, verminderde opname van radioactief jodium.

metastasering. Een metastase in het skelet of de longen kan het eerste signaal van een folliculair carcinoom zijn. Tenslotte wordt soms een carcinoom in de schildklier bij toeval gevonden bij een operatie in het halsgebied, bijvoorbeeld voor hyperparathyreoidie of hyperthyreoidie (332).

In een overzicht van de fysische bevindingen bij 293 patiënten met een kwaadaardig gezwel van de schildklier was in 75% van de gevallen een zwelling in de schildklier het eerste verschijnsel. De zwelling was vrijwel steeds vast of hard bij onderzoek. Palpabele lymfklieren waren bij het eerste onderzoek in 30% der gevallen aanwezig (369). Preoperatief kon bij de helft van deze patiënten de waarschijnlijkheidsdiagnose schildkliercarcinoom op klinische gronden gesteld worden.

Wordt een schildkliercarcinoom vermoed, dan zijn er enkele aanvullende onderzoeken beschikbaar voor verdere informatie. Het belangrijkste hulpmiddel is de scintigrafie van de schildklier met ^{131}I . Hierbij wordt een indruk verkregen over de functionele activiteit van de nodus. Bij iedere nodus met verminderde activiteit (koude nodus) (fig. 5) dient met de mogelijkheid van schildkliercarcinoom rekening te worden gehouden. De frequentie van carcinoom in chirurgisch verwijderde koude nodi wisselt van 9 tot 25% (45, 144, 207, 320, 364). In de overige gevallen is er sprake van een adenoom of een cyste. In het algemeen kan gesteld worden dat een warme nodus op het scintigram niet verdacht is voor een carcinoom. Sporadisch zijn gevallen beschreven waarbij carcinoom in een warme nodus werd aangetroffen (19, 124). Hierbij bevond zich een klein carcinoom temidden van een gebied met autonoom functionerend schildklierweefsel.

Onderscheid tussen een cyste enerzijds en een adenoom of carcinoom anderzijds is in bepaalde gevallen te maken met behulp van echografie (38, 39, 75, 381, 390,

446). Een nodus met een diameter kleiner dan 1 cm wordt met deze techniek niet waargenomen. Nodi met een middellijn van meer dan 4 cm tonen door het samen aanwezig zijn van een adenoom of carcinoom met cyste een wisselend beeld. Minder ervaring is er met thermografie; ook hiermee zou gedifferentieerd kunnen worden tussen holle en massieve structuren (319).

Voor scintigrafie van de schildklier zijn behalve ^{131}I verschillende andere isotopen toegepast. ^{67}Ga , dat een affiniteit voor maligne weefsel en ontstekingsprocessen heeft, is gebruikt voor het opsporen van schildkliercarcinoom. Na aanvankelijk gunstige ervaringen (183, 305) zijn er thans gegevens dat ^{67}Ga wel opgenomen wordt in de snel groeiende anaplastische carcinomen, maar minder vaak in de veel frequenter voorkomende papillaire en folliculaire carcinomen (206). Technetium heeft een aantal gunstige fysische eigenschappen. Als $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ gedraagt het zich wat de opname in de schildklier betreft als jodium, hoewel de schildklier-achtergrond-ratio klein is. Bovendien wordt $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ niet georganificeerd. In het algemeen zullen beelden verkregen met pertechnefaat overeenkomen met die na gebruik van ^{131}I . Er zijn echter gevallen waarin een met ^{131}I vastgestelde koude nodus wel $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ opneemt, zodat deze nodus dan imponeert als een warme nodus (7, 370). Ook met ^{75}Se -selenomethionine als tracer is geen goed onderscheid tussen adenoom en carcinoom mogelijk (363, 418).

Alleen de scintigrafie met ^{131}I is van praktisch belang. De andere genoemde methoden leveren voor het onderscheid tussen adenoom en carcinoom niet meer informatie of verkeren nog in een experimenteel stadium. Toepassing van ^{123}I dat de laatste jaren in gebruik komt, biedt belangrijke voordelen ten opzichte van ^{131}I . Het gedraagt zich biologisch als jodium en het heeft de gunstige fysische eigenschappen van technetium (tabel 5). Deze combinatie van eigenschappen maakt ^{123}I tot een vrijwel ideaal isotoop voor scintigrafie van de schildklier (260).

Het thyroxinegehalte in serum bij patiënten met schildkliercarcinoom is niet afwijkend. In enkele gevallen kan onderzoek hiervan behulpzaam zijn bij de differentia-

Tabel 5. Vergelijking van fysische eigenschappen en stralenbelasting van ^{131}I en ^{123}I als NaI en van $^{99\text{m}}\text{Tc}$ als $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$.

isotoop	^{131}I	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	^{123}I
belangrijkste gamma			
energie (keV)	364	140	159
type straling	beta en gamma	gamma	gamma
$T_{\frac{1}{2}}$ (uren)	193 (8,05 dagen)	6	13,05
stralenbelasting			
(mrad/ μCi)			
voor de schildklier	1200–2000	0,1–0,5	20
voor het gehele lichaam	0,6–3,6	0,012	0,07
gebruikelijke dosis voor			
schildklierscintigrafie	50 μCi	250 μCi	100 μCi
stralenbelasting per ge-			
bruikelijke dosis (mrad)			
voor de schildklier	60.000–100.000	25–125	2000
voor het gehele lichaam	30–180	3	7

Gegevens over de stralenbelasting ontleend aan ICRP–17 (192).

tie tussen carcinoom en subacute niet-bacteriële thyreoiditis (408).

Een recent onderzoek (173) wijst op de waarde van de bepaling van het thyreoglobulinegehalte in het serum van patiënten met schildkliercarcinoom. Het thyreoglobulinegehalte was sterk verhoogd bij patiënten met papillair of folliculair carcinoom. Na operatie werden normale waarden gevonden. Bij patiënten met metastasen waren sterk verhoogde spiegels aantoonbaar. Bij medullair carcinoom werden geen afwijkende waarden gevonden. Indien deze waarnemingen door andere onderzoekers bevestigd worden, dan lijkt de bepaling van het thyreoglobulinegehalte een belangrijke aanwinst voor de diagnostiek van papillair en folliculair carcinoom.

Indirecte laryngoscopie ter beoordeling van de stembandfunctie is van betekenis: Staunton vond bij 60% van de patiënten met anaplastisch schildkliercarcinoom in eerste instantie een eenzijdige recurrens uitval (369).

Röntgenfoto's van de trachea in twee richtingen kunnen informatie geven over de uitgebreidheid van het proces in de schildklier. Retrofaryngeale uitbreiding kan herkend worden aan een toename van de weke delen massa prevertebraal (238). Medullair schildkliercarcinoom en ook de metastasen ervan zouden volgens Pearson (279) een typisch beeld geven op de röntgenfoto: grote, dichte, wolkige verkalkingen, geheel anders dan de fijne kalkafzettingen in psammoom lichaampjes van papillair carcinoom, die slechts met een gevoelige röntgentechniek waarneembaar zijn (123). Metastasen in het skelet van de vier typen schildkliercarcinoom zijn waarneembaar als osteolytische haarden; alleen na behandeling met radioactief jodium of uitwendige röntgenbestraling kregen de haarden een meer sclerotisch aspect (237).

Een belangrijk hulpmiddel bij het stellen van de diagnose medullair carcinoom is de bepaling van het hormoon calcitonine in bloed (245), eventueel na toediening van calcium of pentagastrine, aangezien een deel van de patiënten met medullair carcinoom onder basale omstandigheden geen verhoogd calcitoninegehalte heeft (343). De meeste ervaring bestaat met de vier uren durende infusie van calcium als prikkel voor de calcitonine-secretie (246). Ook een korter durende calciuminfusietest is beschreven (275) en een eenvoudig uit te voeren stimulering met pentagastrine (172, 343). Gebruik van alcohol per os heeft bij één patiënt met medullair carcinoom de calcitoninespiegel sterk doen stijgen. 45 ml whisky wordt daarom wel aangeraden als een eenvoudige orale provocatietest voor de screening op medullair carcinoom (63). Andere opsporingsmogelijkheden die slechts zelden toegepast worden zijn de bepaling van de histaminase-activiteit in bloed (16) en een abnormale huidreactie na intracutane histaminetoediening (115). Hier dient opgemerkt te worden dat er zeldzame situaties zijn waarin de calcitoninespiegel verhoogd is, zonder dat er sprake is van een medullair carcinoom. In de eerste plaats is dit het geval bij de C-cellen-hyperplasie, die als een voorstadium van het medullaire carcinoom beschouwd kan worden. Verder is een verhoogd calcitoninegehalte in bloed gevonden bij pseudohypoparathyreoidie (81), bij pycnodysostosis (12), bij het carcinoid (251), het Zollinger-Ellison syndroom (342), bij andere tumoren die afkomstig zijn van het APUD-systeem (252) en bij patiënten met skeletmetastasen van mammacarcinoom (67).

Als de diagnose schildkliercarcinoom op grond van anamnestiche en fysische gegevens, gecombineerd met aanvullend onderzoek overwogen wordt, dan is het nood-

zakelijk een histologische bevestiging te verkrijgen. Bij aanwezigheid van een goed bereikbare metastase kan de chirurg deze wegnemen. Is er alleen een nodus in de schildklier, dan dient deze in zijn geheel verwijderd te worden. Aansluitend aan de pathologisch-anatomische diagnose kan de therapeutische beleidslijn worden vastgesteld. Over deze benadering heerst in de literatuur veel onenigheid: sommige auteurs verrichten alleen extirpatie van de nodus, andere adviseren een hemithyreoidectomie als biopsie. Bij de bespreking van de chirurgische therapie wordt hierop nader ingegaan.

Over de naaldbiopsie zijn klinische ervaringen gemeld. Aspiratie-biopsie met een dunne naald levert materiaal voor cytologisch onderzoek (127, 360). Met een dikkere naald kan weefsel voor de histologische beoordeling verkregen worden. Aan de naaldbiopsie als diagnostische methode bij verdenking op kwaadaardige aandoeningen zijn overwegende bezwaren verbonden. Bij maligniteit is de kans op locale metastasering in het punctietraject zeer wel mogelijk (74). De pathologisch-anatomische beoordeling van enkele cellen of een weefselstukje laat vaak geen zekere diagnose toe; er is een aanzienlijk percentage vals negatieve bevindingen (100, 156, 214). Crile en Hawk (74), grote voorstanders van naaldbiopsieën in de schildklierdiagnostiek, raden op grond van bovengenoemde overwegingen deze methode af bij alle operabele tumoren. Een naaldbiopsie kan bij patiënten met een tumor die zeker inoperabel is, snel de diagnose opleveren. Voor de schildklier is dit vrijwel alleen het geval bij anaplastische carcinomen.

9. DE BEHANDELING VAN SCHILDKLIERCARCINOOM

A. CHIRURGISCH

De operatieve therapie neemt een centrale plaats in bij de behandeling van schildkliercarcinoom (24, 46). In tabel 6 is een overzicht gegeven van de nomenclatuur voor de verschillende operatiemethoden. Over de uitgebreidheid en de wijze van uitvoering bij de verschillende typen van schildkliercarcinoom heerst geen eenstemmigheid (99). Bij een geheel met carcinoom doorwoekerde schildklier is de beslissing niet moeilijk: ten minste een totale thyreoïdectomie is nodig om het kwaadaardige weefsel te verwijderen (46, 320, 392, 430). Blijkt op grond van inspectie en palpatie tijdens operatie dat het carcinoom in één kwab gelocaliseerd is, dan wordt door vele auteurs alleen hemithyreoidectomie geadviseerd (46, 386, 392). Door enkelen wordt volstaan met een ruime excisie van de nodus (374, 441). Andere

Tabel 6. Nomenclatuur voor enkele gebruikelijke schildklieroperatiemethoden.

Nodulectomie:	alleen de nodus wordt verwijderd met daaromheen $\frac{1}{2}$ –1 cm normaal schildklierweefsel.
Lobectomie:	één kwab wordt geheel verwijderd.
Hemithyreoidectomie:	één kwab met de isthmus wordt geheel verwijderd.
Thyreoidectomie:	de schildklier wordt geheel verwijderd.
Subtotale thyreoidectomie:	de schildklier wordt gedeeltelijk verwijderd; de kapsel en een kleine hoeveelheid schildklierweefsel blijft achter.

chirurgen staan ook in deze situatie een totale thyreoïdectomie voor (61, 62, 429, 430). Hun argumenten zijn de volgende: ten eerste blijkt bij een schijnbaar gelocaliseerd schildkliercarcinoom verspreiding van carcinoomhaardjes in het overige deel van de schildklier vaak voor te komen (309). Bij hemithyreoïdectomie kan dit achterblijvend functionerend carcinoomweefsel aanleiding geven tot een klinisch recidief, dat bovendien kan overgaan in een anaplastisch carcinoom (243). Ten tweede is een doeltreffende postoperatieve behandeling van metastasen met ^{131}I slechts mogelijk, indien al het normale schildklierweefsel is verwijderd (286). In de derde plaats zou de totale thyreoïdectomie de chirurg een betere mogelijkheid tot inspectie van de regionale lymfklieren bieden (430, 444).

Tegenstanders van deze meer radicale aanpak wijzen op het relatief goedaardige beloop van het functionerende schildkliercarcinoom en op het groter aantal complicaties na thyreoïdectomie (46, 99, 386, 392). Zo vonden Tollefsen en medewerkers (392) bij 164 patiënten met papillair carcinoom die een hemithyreoïdectomie hadden ondergaan, tijdens een observatieperiode van 15 jaren na de operatie, tekenen van klinisch lokaal recidief aan de andere kant in 4,2% van de gevallen. Clark e.a. (61) en Wilson e.a. (429) zagen echter recidieven na hemithyreoïdectomie in 40–50% van de gevallen. Deze verschillen kunnen voor een deel toegeschreven worden aan het niet vergelijkbaar zijn van de onderzochte groepen patiënten.

Er zijn auteurs die een middenweg adviseren (73, 320, 331): aan de zijde waar de haard gelegen is, wordt een hemithyreoïdectomie verricht, aan de andere zijde eveneens, met dien verstande dat ter plaatse van de bijschildklieren een kleine hoeveelheid schildklierweefsel met kapsel achterblijft. De vitaliteit van het parathyreoïd zou daardoor beter gewaarborgd zijn. Het achterblijven van enig functionerend schildklierweefsel wordt ook na 'totale' thyreoïdectomie gezien: postoperatief is vrijwel steeds opname van radioactief jodium in de schildklierstreek waarneembaar (200). Dit restant functionerend schildklierweefsel kan met ^{131}I gedestrueerd worden (286). Lymfkliermetastasen dienen bij de operatie mede verwijderd te worden (430). Het als routine, zogenaamd 'electief', verrichten van een halsklierdissectie verdient geen aanbeveling, daar de prognose van het schildkliercarcinoom hierdoor niet verbetert (188), terwijl de kans op complicaties groter wordt.

Complicaties van de chirurgische behandeling

De meest ernstige locale complicaties na chirurgische behandeling voor schildkliercarcinoom zijn hypoparathyreoïdie en beschadiging van de nervus recurrens (99, 388). De uitgebreidheid van de tumor, de aanwezigheid van lymfkliermetastasen en doorgroei in omgevend weefsel zijn naast de operatietechniek, factoren die de complicatiefrequentie beïnvloeden. Een thyreoïdectomie geeft in theorie meer kans op complicaties dan partiële verwijdering van de schildklier. Heroperatie kan de kans op complicaties verhogen (388).

Bij de *hypoparathyreoïdie* na schildklieroperaties in het algemeen wordt wel onderscheid gemaakt tussen een tijdelijke en een blijvende insufficiëntie van de bijschild-

klieren (62, 250, 411). Het blijkt dat een postoperatieve hypoparathyreoidie zich in de loop van enkele maanden kan herstellen (388), hoewel het de vraag is of er in deze gevallen geen sprake kan zijn van een blijvende latente hypoparathyreoidie (117, 412). Met behulp van EDTA-infusie, waardoor de concentratie van geïoniseerd Ca in bloed daalt, of phytaat toediening, waardoor de Ca-resorptie in de darm wordt belemmerd, kan deze latente bijschildklierinsufficiëntie aangetoond worden (80, 202). Na een subtotale thyreoïdectomie voor hyperthyreoidie is bij 24% van een serie patiënten een latente hypoparathyreoidie met EDTA-infusie vastgesteld (203).

De criteria waarop de diagnose postoperatieve hypoparathyreoidie wordt gesteld, zijn verschillend. De meeste auteurs doen alleen onderzoek bij klachten van de patiënt over krampen en tintelingen en bepalen vervolgens het calcium-gehalte in serum; anderen nemen alleen het serum-calciumgehalte als maatstaf, meestal na een bepaalde termijn van bijvoorbeeld 1 jaar na de operatie (46, 62, 388). Ten gevolge van het niet vergelijkbaar zijn van de criteria waarop in de literatuur de diagnose postoperatieve hypoparathyreoidie wordt gesteld, is het niet goed mogelijk de frequentie van deze complicatie vast te stellen (118). Ter oriëntatie kunnen evenwel de cijfers van Clark e.a. (62), Thompson e.a. (388) en Buckwalter e.a. (46) dienen, die na thyreoïdectomie in 5–21% van de gevallen een blijvende hypoparathyreoidie vonden. Deze vereist een levenslange behandeling met calcium en in ernstiger gevallen een vitamine D-preparaat (8). Regelmatige controle van het calcium-gehalte in bloed en urine zijn nodig om de medicatie juist te doseren, vooral wegens het gevaar van een vitamine D-intoxicatie (185, 272).

Uitval van de nervus recurrens kan het gevolg zijn van het bewust opofferen van de zenuw, indien dit tijdens operatie nodig blijkt te zijn. Niet opzettelijke laederen van de nervus recurrens kan tijdelijke of definitieve uitval veroorzaken (10, 307). Voor het vaststellen van deze complicatie is beoordeling door middel van laryngoscopie vóór en enige tijd na operatie noodzakelijk. De aanwezigheid van een éézijdige recurrens parese kan gemaskeerd worden door compensatoire hyperadductie van de contralaterale stemband. Dubbelzijdige uitval van de nervus recurrens is een zeer ernstige complicatie waarvoor een permanent tracheostoma noodzakelijk kan zijn. De beschreven frequentie van een blijvende éézijdige recurrens parese na thyreoïdectomie ligt tussen 5% (388) en 16% (46).

B. DE BEHANDELING MET ¹³¹I

Het therapeutische effect van ¹³¹I berust op de beta-straling die deze isotoop uitzendt. Doordat de schildklier jodium concentreert, kan hiermee zeer lokaal een intensieve radiotherapie gegeven worden. Andere jodium-isotopen, zoals ¹²³I, die geen beta-straling uitzenden, zijn daarom niet bruikbaar voor deze therapie.

Toepassing van ¹³¹I is alleen zinvol bij die schildkliercarcinomen, die in staat zijn jodium op te nemen en waarbij chirurgische behandeling alleen niet curatief is (286, 289). Slechts folliculaire en papillaire schildkliercarcinomen kunnen jodium concentreren (170, 286), en dan nog alleen indien geen normaal schildklierweefsel

meer aanwezig is. Dit kan worden bereikt door na de thyreoïdectomie een therapeutische dosis ^{131}I te geven. Deze eerste dosis ^{131}I dient ter completering van de thyreoïdectomie en wordt wel ablatie-dosis genoemd: kleine resten normaal schildklierweefsel worden uitgeschakeld. In eventueel aanwezig carcinoomweefsel zal weinig van deze dosis worden opgenomen. Bij afwezigheid van normaal schildklierweefsel kan met een speurdosis ^{131}I gezocht worden naar recidief of metastasen. Worden deze gevonden, dan volgt een therapeutische dosis ^{131}I . Regelmatig wordt dit onderzoek, zo nodig gevolgd door behandeling, herhaald. Pochin (286) schat dat 80% van de folliculaire en papillaire carcinomen op deze wijze afdoende te behandelen zijn. De therapie kan falen doordat de aanvankelijk ^{131}I -opnemende metastase overgaat in niet-functionerend schildkliercarcinoom, doordat soms ondanks goede opname van ^{131}I geen regressie van de tumor optreedt, of doordat complicaties van de behandeling, zoals nader zal worden besproken, verdere toediening van radioactief jodium niet toestaan.

In het algemeen wordt ^{131}I toegediend als bij scintigrafie aanwijzingen voor metastasen gevonden worden (22, 33, 163, 286, 405). Enkele auteurs gebruiken de retentie van ^{131}I , gemeten aan de uitscheiding in de urine, als criterium voor het al dan niet toedienen van radioactief jodium als therapie (219). Als bezwaar tegen deze methode is aan te voeren dat het niet zozeer om de retentie van ^{131}I gaat, als wel om de retentie per gram ^{131}I -opnemend schildklierweefsel (289). De ^{131}I -uitscheiding in de urine blijkt vaak niet in overeenstemming met de gegevens verkregen bij scintigrafie (406). De therapeutische doses variëren tussen 100 en 300 mCi ^{131}I per keer (163, 286). Een totale hoeveelheid van 500 tot 1000 mCi wordt maximaal toelaatbaar geacht in verband met de mogelijke nevenwerkingen van ^{131}I (288). De tijdsintervallen tussen de doses variëren bij de verschillende auteurs. Pochin (286) geeft radioactief jodium met tussenpozen van 6–8 weken, totdat geen ^{131}I -opnemend weefsel meer aanwezig is bij scintigrafie. Varma en medewerkers (405) beginnen met intervallen van drie maanden. Nadat bij scintigrafie geen pathologische haardactiviteit meer wordt waargenomen, wordt het onderzoek éénmaal per jaar herhaald. In de tussenliggende perioden dient een schildklierhormoon-preparaat gebruikt te worden, niet alleen als substitutietherapie, maar ook om de TSH-spiegel zo laag mogelijk te houden. Voor de volgende ^{131}I -toediening voor scintigrafie en therapie is het nodig dat de medicatie wordt gestaakt. De TSH-spiegel stijgt dan, waardoor de opname van radioactief jodium in eventueel aanwezig schildklierweefsel wordt bevorderd. Om de periode zonder hormonale substitutietherapie zo kort mogelijk te laten zijn is het van belang een kortwerkend preparaat te gebruiken. Na het staken van de toediening van thyroxine of een schildklierextract dient minstens vier weken gewacht te worden voordat de TSH-spiegel hoog is (266, 365); van trijodothyronine neemt men aan dat twee weken staken voldoende is.

Er zijn andere methoden toegepast om de opname van ^{131}I in functionerend schildkliercarcinoom te bevorderen, zoals toediening van exogeen TSH (56), toediening van het synthetische thyrotropin releasing hormone (TRH) (316), het opwekken van een jodium-deficiëntie en behandeling met lithium (445).

Injectie van runder-TSH geeft gedurende enkele uren serumspiegels van TSH die in dezelfde orde van grootte liggen als na twee weken staken van trijodothyronine worden gevonden (176). Runder-TSH geeft na herhaalde injecties aanleiding tot

overgevoelighedsreacties en het ontstaan van antilichamen, die het toegediende TSH onwerkzaam maken. Een publicatie wijst erop dat de antilichamen ook het endogene TSH binden (165). Dit middel is daarom niet bruikbaar bij het steeds terugkerende onderzoek naar de aanwezigheid van functionerend schildkliercarcinoom (79, 200).

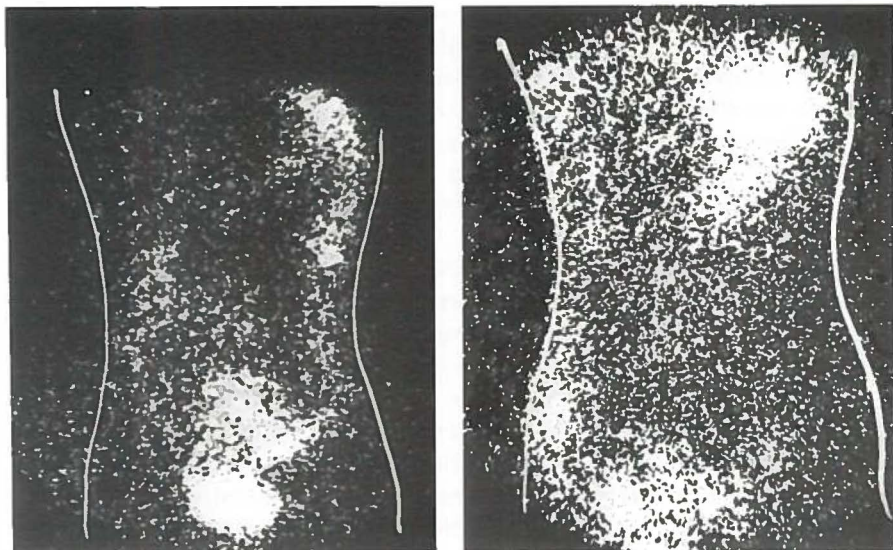
TRH-toediening, intraveneus en per os, doet na staken van de trijodothyronine de reeds hoge TSH-spiegels kortdurend verder stijgen (108, 316). Een waarneembare toename van de ^{131}I -opname in metastatisch schildkliercarcinoomweefsel na TRH-toediening is echter niet vastgesteld (316).

Jodiumdeficiëntie kan bewerkstelligd worden door gebruik van een jodiumarm dieet, eventueel gecombineerd met een diureticum. Ethacrinzuur en mannitol bevorderen de jodiumuitscheiding met de urine (152, 153). Het nuttig effect van de opgewekte jodiumdeficiëntie is niet overtuigend: de waargenomen licht verhoogde opname van ^{131}I in tumorweefsel kan evenzeer veroorzaakt zijn door de hogere TSH-spiegels die na langduriger staken van de behandeling met schildklierhormoonpreparaten ontstaan zijn. De vertraagde klaring van radioactief jodium na toediening van diuretica leidt tot een hogere stralingsdosis voor het lichaam (262). Lithium verlengt de biologische halfwaardetijd van ^{131}I in schildklierweefsel. Over het gebruik van deze stof bij de behandeling van schildkliercarcinoom zijn nog maar enkele ervaringen bekend (445).

De turnover van ^{131}I in metastasen is wisselend, maar in het algemeen hoog in vergelijking met die in normaal schildklierweefsel. Pochin (287) vond bij 75% van de patiënten met jodium-opnemende schildkliercarcinoommetastasen een biologische halfwaardetijd voor ^{131}I van 2 tot 3 dagen. Hiermee in overeenstemming is de waarneming van Henk e.a., (170). Deze onderzoeker bepaalde na een gift ^{131}I dagelijks de verhouding tussen de radioactiviteit in de tumor en die in het omgevende weefsel (TNTR: tumor-nontumor-ratio). 72 uren na de toediening van de speurdosis bleek het optimale tijdstip voor het vaststellen van functionerend carcinoom: de TNTR was dan maximaal. Na 24 en 48 uren was de achtergrondactiviteit nog te hoog; bij scintigrafie op een tijdstip later dan 72 uren bestaat de mogelijkheid dat de haard een deel van de opgenomen radioactiviteit weer heeft afgestaan (23).

Bij de beoordeling van de omvang van kleine haarden van verhoogde activiteit op het scintigram moet rekening gehouden worden met het oplossend vermogen van de detectie-apparaatuur. Bedraagt de resolutie $1\frac{1}{2}$ cm, dan zal een haard van activiteit met een doorsnede van 1 mm geregistreerd worden als een haard met een diameter van $1\frac{1}{2}$ cm (170). In de literatuur zijn een aantal waarnemingen beschreven van intensieve diffuse radioactiviteit boven de longen, zonder dat op de röntgenfoto van de thorax afwijkingen te vinden zijn (14, 40, 55, 397). Dit zou veroorzaakt kunnen worden door vele kleine, röntgenologisch niet waarneembare metastasen, die bij scintigrafie vergroot worden en daardoor een homogene indruk maken.

Radioactief jodium gegeven aan een patiënt die een schildklierextirpatie heeft ondergaan, kan behalve in eventuele metastasen, zich concentreren in de speekselklieren, de slijmvliezen van de neus-keelholte, in het maagdarmkanaal en in de mammae (128, 398). Jodium wordt door de speekselklieren en het maagslijmvlies



Figuur 6. Beeld van de verdeling van ^{131}I in het abdomen; een deel van het colon, de blaas (links) en de maag (rechts) zijn waarneembaar.

geconcentreerd en gesecerneerd, in de darm vindt resorptie plaats. Een grote concentratie van radioactiviteit is boven de blaas meetbaar. Deze fysiologische concentratie van jodium kan het zoeken naar functionerende metastasen bemoeilijken (fig. 6). Soms kan na mictie of defaecatie de storende invloed hiervan geëlimineerd worden (200, 321). Herhaling van het scintigrafisch onderzoek 24 uur later kan ook uitkomst bieden (170, 398).

Gebruik van exogeen jodium zowel in de vorm van anorganische verbindingen (zoals diverse medicamenten) als van organische verbindingen (röntgencontrastmiddelen) kan de diagnostiek van schildkliercarcinoommetastasen met radioactief jodium weken tot maanden onmogelijk maken.

Complicaties van de behandeling met ^{131}I

Acute verschijnselen

Bijwerkingen kort na de toediening van ^{131}I komen zelden voor en zijn van onschuldige aard (300). Indien in het halsgebied veel radioactief jodiumopnemend weefsel aanwezig is, kan ter plaatse optredende zwelling met roodheid van de huid en enige pijn een uiting zijn van een bestralingsthyreoiditis (18, 184). Na toediening van hoge doses (meer dan 200 mCi ^{131}I) kan misselijkheid, braken en pijn en zwelling van de speekselklieren optreden (26), verschijnselen die alle toegeschreven kunnen worden aan de lokale stralingsreactie in de maag en in de speekselklieren.

Haematologische afwijkingen

Na hoge doses radioactief jodium is een daling van het aantal leucocyten, thrombocyten en erythrocyten waargenomen (164, 284, 293). Deze daling kan van voorbij-

gaande aard zijn en duurt dan enkele maanden, maar ook een blijvende pancytopenie kan voorkomen. Pochin (286) beschrijft 5 patiënten hiermee, die allen uitgebreide skeletmetastasen hadden van folliculair schildkliercarcinoom. De totale dosis radioactiviteit die is toegediend, is in deze gevallen niet vermeld. Acht patiënten met een beenmergdepressie worden vermeld door Benua e.a. (26). Bij twee patiënten leidde deze complicatie tot de dood. Alle acht patiënten hadden uitgebreide skeletmetastasen. De totale dosis varieerde in deze gevallen van 200 tot 1000 mCi ^{131}I .

Naast de tijdelijke en definitieve beenmergremming is er na gebruik van hoge doses ^{131}I ontwikkeling van leucaemie beschreven (tabel 7). Niet alle in de tabel genoemde publicaties vermelden het totaal aantal patiënten dat door de auteurs met ^{131}I is behandeld. Beschouwt men alleen die gevallen waarbij dit wel bekend is, dan zijn bij 487 patiënten tien gevallen van leucaemie gevonden. Dit getal ligt belangrijk hoger dan op statistische gronden verwacht mag worden (44). Opvallend is dat er in alle gevallen sprake is van myeloïde leucaemie, terwijl de patiënten over het algemeen behoren tot de leeftijdsgroep waarin de lymfatische leucaemie meer voorkomt. De leucaemie die in verhoogde frequentie voorkomt bij de bevolking van Hiroshima na de explosie is eveneens van het myeloïde type (416). Het interval tussen de laatste dosis ^{131}I en het vaststellen van de leucaemie varieert van 1 tot 12 jaren. De totale dosis lag bij 6 van de 13 patiënten boven de maximale dosis van 500–1000 mCi die thans verantwoord lijkt (289). Vermeld dient te worden dat bij enkele van de patiënten die in tabel 7 genoemd zijn, behalve radioactief jodium ook uitwendige röntgenbestraling is toegepast.

Na gebruik van de veel lagere dosis radioactief jodium ter behandeling van patiënten met hyperthyreoidie is eveneens het ontstaan van leucaemie beschreven (285). Saenger e.a. (314) konden aantonen dat radioactief jodium hierbij geen rol speelde: de leucaemiefrequentie bij patiënten met hyperthyreoidie, die met ^{131}I behandeld waren, verschilt niet van de frequentie bij patiënten die chirurgische therapie ondergingen.

Tabel 7. Leucaemie na behandeling met ^{131}I wegens schildkliercarcinoom. Gegevens van 13 in de literatuur beschreven gevallen.

Auteur	aantal gevallen	totaal aantal met ^{131}I behandelde patiënten	totale dosis ^{131}I (mCi)	interval (jaren)
Delarue (83)	1	—	324	3
Blom (36)	1	—	260	1
Seidlin (329)	2	16	1455	4
			1600	5
Jelliffe (198)	1	—	400	2
Ozarda (270)	1	22	350	3
Pochin (288)	4	215	1750	4
			1130	3
			1430	3
			1280	3
Lewallen (223)	1	40	805	4
Brincker (44)	2	194	480	7
			600	1

Longfibrose

Longfibrose is sporadisch beschreven bij patiënten die tevoren behandeld werden met radioactief jodium. Rall e.a. (293) rapporteren twee patiënten die onder het beeld van respiratoire insufficiëntie overleden. Beide patiënten hadden een papillair schildkliercarcinoom met diffuse longmetastasen. Beide kregen zeer hoge doses ^{131}I toegediend, waarvan bovendien een hoog percentage zich in de longhaarden concentreerde. Bij obductie werden verspreide carcinoom-haarden in beide longen gevonden naast tekenen van fibrose. Silverberg e.a. (337) vermelden drie patiënten die overleden aan longfibrose, ontstaan na ^{131}I -toediening. Twee hiervan zijn hoogstwaarschijnlijk de reeds eerder besproken gevallen (293). Een vierde patiënte met longfibrose na de behandeling met ^{131}I van longmetastasen is beschreven door Taylor en Davis (382). Na de vier bovengenoemde patiënten, die alle behandeld waren met zeer hoge doses, zijn er geen nieuwe gevallen vermeld (337). Geconcludeerd kan worden dat het een zeer zeldzame complicatie betreft, die alleen is beschreven bij patiënten met uitgebreide longmetastasen die behandeld werden met hoge doses ^{131}I .

Stralingseffecten op de blaas

Na uitwendige röntgenbestraling in het bekkengebied is een beeld bekend van een haemorrhagische cystitis. Overeenkomstige afwijkingen zijn gezien bij twee patiënten die met zeer hoge doses ^{131}I (in totaal meer dan 2000 mCi) zijn behandeld voor schildkliercarcinoom (325). Bij patiënten die met lagere doses behandeld werden, is deze haemorrhagische cystitis ten gevolge van de intensieve locale bestraling niet beschreven.

Hypoparathyreoidie

Een manifeste hypoparathyreoidie veroorzaakt door ^{131}I is niet overtuigend aangetoond (18). Wel zijn er aanwijzingen gevonden voor een latente hypoparathyreoidie die toegeschreven wordt aan het effect van radioactief jodium. Deze onderzoeken betreffen patiënten die ^{131}I kregen ter behandeling van hyperthyreoidie (1, 104). Zij werden met EDTA-infusie onderzocht, zoals beschreven door Fourman e.a. (117) en aangeduid als latente hypoparathyreoidie na subtotale thyreoïdectomie.

Becker e.a. (18) wijzen op een andere, meer voor de hand liggende verklaring: bij overgang van hyperthyreoidie naar euthyreoidie neemt de opname van calcium in het skelet toe. Een neiging tot daling van het calciumgehalte in het bloed is daarbij goed voorstelbaar.

Van het effect van hoge doses ^{131}I op de bijschildklierfunctie zijn geen gegevens voorhanden. In de praktijk is dit verband moeilijk te beoordelen, omdat voorafgaande aan de toediening van radioactief jodium vrijwel steeds in het gebied van de bijschildklieren chirurgisch is ingegrepen.

Stralenbelasting en genetische gevolgen

Om een indruk te krijgen van de stralingdoses van ^{131}I op enkele belangrijke organen en op het gehele lichaam kunnen de cijfers dienen van Hine en Johnson (179)

Tabel 8. Gemiddelde geabsorbeerde doses na toediening van 1 mCi ^{131}I -NaI aan een normale volwassene.

(rad: geabsorbeerde dosis per gewichtseenheid; $1 \text{ rad} = 10^{-2} \text{ J kg}^{-1}$)

orgaan	dosis (rad)
schildklier	1000–2000
maag- en speekselklieren	15
lever	1
gonaden	2–3
beenmerg	1,4
bloed	1–2
het gehele lichaam	0,5–3,5

(tabel 8). Deze getallen zijn slechts ter oriëntatie; andere auteurs geven waarden op die 50–100% kunnen verschillen (192, 420).

Bij gezonde volwassenen is binnen twee uren na orale toediening van ^{131}I -NaI de radioactiviteit in het bloed gedaald tot minder dan 50% van de uitgangswaarde. Bij patiënten met hypothyreoidie daalt de ^{131}I -concentratie langzamer: na 6–8 uren is de 50% waarde bereikt. Dit wordt veroorzaakt door een verminderde opname in de schildklier en door de verminderde klaring van radioactief jodium door de nieren ten gevolge van de hypothyreoidie (193). Bij schildklierloze patiënten is de situatie analoog.

Bij patiënten met metastasen van functionerend schildkliercarcinoom, waarbij de schildklier verwijderd is, geven de eerste doses ^{131}I de grootste bijdrage aan de totale lichaamsbestraling. Er wordt dan relatief veel radioactief jodium door de metastasen gebonden en er worden radioactieve jodoproteïnen geproduceerd. Deze bereiken de bloedcirculatie en worden niet zo snel als het niet-gebonden ^{131}I door de nieren uitgescheiden. De radioactieve jodoproteïnen zijn voor een belangrijk deel de bron van de straling op het gehele lichaam en met name op organen als gonaden, het beenmerg en de lever. Naarmate de metastasen kleiner worden, neemt na elke dosis ^{131}I de stralingsbelasting voor het lichaam af (287). In tabel 9, ontleend aan het werk van Pochin (287), wordt dit aan een voorbeeld toegelicht. Hierbij is er van uitgegaan dat het gewicht van de tumor na elke gift ^{131}I met een constante factor daalt en dat de opname van ^{131}I per gram tumorweefsel gelijk blijft.

Tabel 9. Stralenbelasting na herhaalde doses ^{131}I . Fictief voorbeeld van een volwassene met een jodium-opnemende schildkliercarcinoommetastase, die behandeld wordt met zes doses.

toegediende dosis (mCi)	opname in de tumor (%)	gewicht van de tumor (g)	geabsorbeerde dosis (rad)			
			in bloed			in de tumor
			vrij ^{131}I	gebonden ^{131}I	totaal	
150	50	200	20	200	220	14000
150	10	40	35	40	75	15000
150	2	8	40	8	48	12000
150	0,4	1,6	40	2	42	12000
150	0,1	0,4	40		40	12000
150	0,02	0,08	40		40	12000

Uit het bovenstaande blijkt hoe moeilijk het is voor de individuele patiënt de stralenbelasting vast te stellen. Voor gezonden met normale schildklierfunctie is de schatting zeer globaal; van schildklierloze patiënten is nog minder met zekerheid bekend. Theoretisch zijn de uiterste gevallen die waarin al het normale schildklierweefsel nog aanwezig is en die waarbij geen ^{131}I opnemend weefsel meer aanwezig is. In het eerste geval kan de totale lichaamsbestraling na een gift van 150 mCi ^{131}I geschat worden op 100–450 rad; in het tweede geval op 40 rad. Uit deze gegevens blijkt bovendien dat zo volledig mogelijke chirurgische verwijdering van al het functionerende schildklierweefsel de totale lichaamsbestraling bij de behandeling met ^{131}I in gunstige zin beïnvloedt.

Voor de beoordeling van de *genetische gevolgen* van de toediening van ^{131}I is de gonadendosis van belang. Deze kan afgeleid worden uit tabel 8. Hennemann en Mellink (171) maakten een schatting van de gonadendosis bij één patiënte met gemetastaseerd schildkliercarcinoom. Deze patiënte kreeg 2 maal een dosis van 50 mCi ^{131}I . De berekende gonaden dosis hiervan bedraagt 80–160 rad. De belangrijkste bijdrage hieraan wordt geleverd door het radioactief jodium dat in de bloedbaan circuleert. Bij patiënten die een thyreoïdectomie hebben ondergaan, kan globaal gesteld worden dat de gonadendosis 1 rad per mCi ^{131}I bedraagt. In tabel 10 is de stralingsbelasting op de gonaden aangegeven van enkele gebruikelijke röntgenologische onderzoeken en van een dosis van 100 mCi ^{131}I .

Tabel 10. Gonadendosis bij enkele röntgenologische onderzoeken en na toediening van 100 mCi ^{131}I .

type van het onderzoek	gonadendosis (rad)	
	mannen	vrouwen
intraveneus pyelogram	1,2	0,7
lumbosacrale wervelkolom	1,0	0,4
maag en duodenum	0,03	0,15
toediening van 100 mCi ^{131}I	100	100

De genetische gevolgen van het gebruik van ^{131}I bij de mens zijn niet bekend. Mutaties in genen en chromosomen vinden 'spontaan' plaats met een zekere frequentie. Ioniserende stralen doen deze frequentie toenemen (361). Er blijkt een relatie te bestaan tussen de dosis van de straling en het aantal mutaties. Of hierbij een drempelwaarde overschreden moet worden, is niet bekend (101). Bestraling in één dosis toegediend geeft aanleiding tot meer mutaties dan wanneer dezelfde dosis gefractioneerd gegeven is (308). Patiënten met functionerend schildkliercarcinoom worden vaak met meer dan één dosis ^{131}I behandeld met een interval van enkele maanden. De stralingsbelasting op de gonaden bedraagt telkens zeer globaal 1 rad per mCi ^{131}I toegediend.

Bij de mens zijn na uitwendige röntgenbestraling (373, 393) en ook na toediening van ^{131}I (42, 51, 103, 362) chromosomale afwijkingen gevonden in lymfocytenkweken. De frequentie van deze afwijkingen wordt wel gebruikt als parameter voor de biologische dosimetrie (86).

Dominante mutaties van geslachtscellen manifesteren zich reeds in de eerste generatie, voorzover de mutatie niet letaal is voor de betrokken cel. Recessieve mutaties, die veel frequenter zijn, kunnen eerst na vele generaties aan het licht komen (361). Bij de onderzoeken in Hiroshima en Nagasaki werden bij die kinderen, waarvan de conceptie plaatsvond na de explosies en waarvan één van beide ouders aan straling had blootgestaan, geen chromosomale afwijkingen gevonden (254). Wel waren er chromosomale stoornissen bij kinderen die in utero aan straling blootgesteld zijn geweest. Einhorn e.a. (103) beschrijven een kind met chromosomale afwijkingen dat tijdens het foetale leven aan straling had blootgestaan toen de moeder met ^{131}I werd behandeld voor hyperthyreoidie. Bij vier andere kinderen waarvan één van de ouders voor de conceptie met ^{131}I was behandeld, vonden deze auteurs geen chromosomale afwijkingen. Tijdens het foetale leven blijkt er een verhoogde gevoeligheid voor ioniserende straling te zijn (229).

Maatregelen die de genetische risico's, verbonden aan toepassing van ioniserende stralen, kunnen verkleinen zijn: bij vrouwen uitsluitend toepassen van deze straling in de eerste helft van de menstruele cyclus en in de tweede plaats het gebruik van doeltreffende contraceptie na toepassing van ioniserende stralen bij zowel vrouwen als mannen.

Aan de totale hoeveelheid straling waaraan de bevolking blootstaat, wordt voor slechts een uiterst klein deel bijgedragen door het medisch gebruik van radioisotopen (101). Voor de individuele patiënt, die regelmatig hoge doses ^{131}I toegediend krijgt, kan de totale hoeveelheid geabsorbeerde straling hoog worden. Van genetische betekenis is dit alleen voor die patiënten van beide geslachten, die voor of in de geslachtsrijpe leeftijdsgroep vallen.

C. SCHILDKLIERHORMOONPREPARATEN

Zoals reeds ter sprake kwam bij de experimentele schildkliercarcinomen is TSH een stimulerende factor bij het ontstaan van schildklierneoplasmata. Bij de mens zijn hiervoor geen aanwijzingen. Wel is het zo dat een verhoogde TSH-spiegel de groei bevordert van een reeds aanwezig functionerend schildkliercarcinoom. Suppressie van de TSH-spiegel verklaart wellicht het gunstige resultaat van de toediening van schildklierhormoon-preparaten. Crile (71, 72, 73), Thomas (385) en Molnar (256) beschrijven patiënten met een gemetastaseerd papillair carcinoom, die gunstig reageerden op deze therapie. In deze publicaties wordt geen melding gemaakt van de schildklierhormoon-spiegels of van het TSH-gehalte, maar vermoedelijk is er in deze gevallen sprake geweest van hypothyreoidie na de operatie.

Het doel van de postoperatieve behandeling met schildklierhormoon-preparaten bij functionerend carcinoom is substitutie en suppressie van de TSH-spiegel.

Bij patiënten met medullair en anaplastisch carcinoom dient de toediening van een schildklierhormoon-preparaat alleen als substitutietherapie.

D. RONTGENBESTRALING EN CYTOSTATICA

Vroeger werd bij inoperabele functionerende schildkliercarcinomen uitwendige radiotherapie toegepast (186, 349, 396). Deze hooggedifferentieerde langzaam groeiende tumoren zijn relatief weinig stralengevoelig. Met ^{131}I kan echter zeer gelocaliseerd een veel hogere dosis straling gegeven worden.

Het snel groeiende, geen jodium opnemende, anaplastische carcinoom is vaak wel stralengevoelig, met name het klein-cellige type (218, 348). Röntgenbehandeling kan hierbij een gunstig palliatief effect hebben (387). Ook van medullair carcinoom wordt in enkele gevallen een goede reactie gezien op röntgenstralen (396).

Bestraling kan gecombineerd worden met toediening van cytostatica (413). Verschillende cytostatica zijn afzonderlijk of in combinaties toegepast bij vergevorderde stadia van anaplastisch en medullair carcinoom (139). Over het algemeen zijn de resultaten teleurstellend. Van adriamycine (140) en van actinomycine-D (304) zijn enkele remissies beschreven.

10. DE PROGNOSE

Voor de beoordeling van de prognose van de verschillende typen schildkliercarcinoom is het van belang een grote groep goed gedefinieerde patiënten lange tijd te vervolgen. Aan deze voorwaarden voldoen de onderzoeken van Woolner en medewerkers (436, 438, 439). Van 885 patiënten die tussen 1925 en 1955 in één centrum behandeld waren, was materiaal beschikbaar voor revisie van het histologische beeld van het schildkliercarcinoom. De pathologisch-anatomische indeling was zoals beschreven op pag. 1. De behandeling was in de loop der jaren niet dezelfde: chirurgische ingrepen van verschillend type en/of röntgenbestraling werden toegepast. In de meeste gevallen werd een hemithyreoidectomie verricht aan de zijde van de nodus met een gedeeltelijke verwijdering van de andere kwab. In 1968 werd een nieuwe serie van 296 patiënten op dezelfde wijze bezien. De periode waarin de patiënten vervolgd werden, varieerde van 6 tot 40 jaren. Uit de resultaten (tabel 11) blijkt dat de 5, 10 en 20 jaars overleving van patiënten met papillair carcinoom zonder doorgroei in de omgevende organen of metastasen op afstand, vrijwel niet afwijkt van de cijfers voor een normale populatie (aangegeven met N en getallen tussen haakjes). Ook het folliculaire carcinoom zonder haematogene metastasering en medullair carcinoom zonder metastasen geven na chirurgische therapie nauwelijks aanleiding tot oversterfte. Van een aantal andere, minder groot opgezette onderzoeken zijn de overlevingspercentages eveneens in tabel 11 weergegeven. Deze onderzoeken zijn vergelijkbaar wat betreft de histologische indeling. De leeftijdsopbouw van de groepen en de behandeling varieert echter dermate, dat de cijfers geen conclusies toelaten over de effectiviteit van de verschillende behandelingsmethoden. Opvallend is de goede prognose voor de functionerende schildkliercarcinomen in de serie van Woolner. Waarschijnlijk is dit toe te schrijven aan het groot aantal occulte (34%) en niet-gemetastaseerde (50%) papillaire carcinomen. Wordt in de beoordeling van de prognose de leeftijd van de patiënt op het moment van het stellen van de diagnose betrokken, dan blijkt de prognose ongunstiger te

worden naarmate de leeftijd hoger is (240). Ten dele wordt dit veroorzaakt door het op hogere leeftijd frequenter voorkomen van het anaplastisch carcinoom met een zeer ongunstige prognose. Wordt echter alleen de groep van papillaire carcinoomen gezien, dan ook is de prognose op hogere leeftijd ongunstiger (47, 151, 160). Op grond van resultaten van grote obductie-statistieken waarin papillair carcinoom vrijwel niet voorkwam, is de vraag gerezen of het papillaire type wel tot de maligne schildklierneoplasmata gerekend dient te worden (404). Publicaties over dodelijk verlopende gevallen vermelden naast de steeds zeer ongunstige prognose van het anaplastisch carcinoom het wisselvallige beloop van het papillaire type (122, 189, 337, 391). Op hogere leeftijd, bij locale inoperabiliteit of bij haematogene metastasen is de prognose ongunstig. De belangrijkste doodsoorzaak bij 70 patiënten met een fataal verlopend papillair carcinoom was lokaal recidief aan de hals met ingroei in omgevende organen (391). Ook Nederlandse ervaringen wijzen erop dat de prognose van functionerend carcinoom in een belangrijk deel van de gevallen ongunstig kan zijn: van 23 patiënten met hoog gedifferentieerd carcinoom overleden 9 ten gevolge van deze tumor (345). De schatting weergegeven op pag. 13 geeft eveneens aan dat de papillaire en folliculaire carcinomen toch een niet te verwaarlozen mortaliteit met zich meebrengen.

Wat is nu het effect van de behandeling met ^{131}I op de prognose van functionerend schildkliercarcinoom?

In veel publicaties worden gunstige ervaringen beschreven van de therapie met ^{131}I (43, 161, 217, 219, 286, 352). Het betreft hier steeds waarnemingen zonder een vergelijkbare controlegroep. Het verdwijnen van een lokaal recidief of van metastasen wordt herhaaldelijk vermeld. In hoeverre de prognose quoad vitam door toepassing van ^{131}I verbetert, kan alleen geconcludeerd worden uit onderzoeken waarin een vergelijkbare controlegroep mede beschouwd wordt. Dergelijke studies zijn niet bekend. Oorzaken hiervoor zijn het zeldzaam voorkomen en het vaak langgerekte beloop van schildkliercarcinoom. Slechts enkele publicaties bevatten gegevens over de prognose verkregen door vergelijking van wel en niet met radioactief jodium behandelde patiënten. Rawson e.a. (296) vonden bij hun patiënten met gemetastaseerd papillair carcinoom waarbij na de operatie een behandeling met ^{131}I werd ingesteld, een 5 jaars overleving van 75%. In een vergelijkbare groep patiënten, die alleen chirurgisch was behandeld, bedroeg de 5 jaars overleving 50% (180). Een groep van 263 patiënten met functionerend schildkliercarcinoom, waarvoor de behandeling bestond uit thyreoïdectomie en ^{131}I is door Varma e.a. (405) vergeleken met een groep van 50 patiënten, waarbij alleen thyreoïdectomie is verricht. Voor papillair carcinoom bedroeg de sterfte in de alleen chirurgisch behandelde groep 37% en 9% in de groep die na operatie met ^{131}I behandeld werd. Voor de patiënten met folliculair carcinoom zijn deze cijfers resp. 45% en 19%. Een bezwaar van dit onderzoek is dat de beide groepen wat betreft de leeftijd-opbouw niet vergelijkbaar zijn. Worden de resultaten per leeftijdsgroep gezien, dan blijkt de behandeling met ^{131}I alleen effectief bij die patiënten die ten tijde van de diagnose ouder waren dan 40 jaar.

Deze beperkte waarnemingen wijzen er op dat in bepaalde gevallen van functione-

Tabel 11. Overlevingspercentages voor patiënten met schildkliercarcinoom.

1. *Papillair en folliculair carcinoom.*

Auteur	Type carcinoom	Aantal patiënten	Overlevingspercentage na		
			5 jr.	10 jr.	20 jr.
Woolner e.a. (436, 438)	papillair	A 588	94	87	73
		B 68	74	54	40
		N	(97)	(90)	(75)
	folliculair	C 100	93	85	75
		D 98	60	34	16
		N	(95)	(85)	(73)
Hirabayashi (180)	papillair	286	95	90	75
	folliculair	83	80	75	55
Halan (151)	papillair en folliculair	118	55	40	—
Russell (309)	papillair	486	86	83	—
	folliculair	84	73	68	—
Shands (330)	papillair	41	71	—	—
	folliculair	28	54	—	—
Franssila (119)	papillair	100	83	81	—
	folliculair	60	54	40	—
Thomas (387)	papillair en folliculair	410	80	65	—
Strong (374)	papillair	727	83	78	—
	folliculair	161	56	47	—
Scott (328)	papillair	112	—	52	—
	folliculair	43	—	40	—

2. *Anaplastisch carcinoom.*

Auteur	Aantal patiënten	Overlevingspercentage na			
		1 jr.	2 jr.	3 jr.	5 jr.
Woolner e.a. (436, 438)	160	20	5	—	—
Rayfield e.a. (297)	53	10	—	2	—
Strong (374)	62	—	—	—	4
Thomas e.a. (387)	84	30	—	10	—
Scott (328)	138	26	—	—	11

3. *Medullair carcinoom.*

Auteur	Aantal patiënten	Overlevingspercentage na	
		5 jr.	10 jr.
Gordon e.a. (138)	40	71	58
Strong (374)	63	49	38
Chong e.a. (58)	139	80	67
	A 65	89	86
	E 74	68	46
	N	(96)	(90)

A: zonder metastasen op afstand

B: met metastasen op afstand

C: met geringe invasieve groei

D: met invasieve groei en metastasen op afstand

E: met lymfkliermetastasen

N: overlevingspercentage voor een vergelijkbare controle groep; getallen tussen haakjes.

rend schildkliercarcinoom de behandeling met ^{131}I de prognose in gunstige zin beïnvloedt.

Samenvattend kan gesteld worden dat de prognose na thyreoïdectomie van het papillaire en het folliculaire carcinoom zonder doorgroei in de omgevende organen en zonder haematogene metastasen goed is. Is dit wel het geval dan is de prognose ongunstiger. Behandeling met ^{131}I kan dan een goed resultaat geven. Medullair carcinoom zonder metastasen heeft een gunstige prognose; zijn er wel metastasen bij de operatie aangetroffen, dan is de prognose ongunstig. Bij anaplastisch carcinoom is de prognose vrijwel altijd uitgesproken slecht.

1. WIJZE VAN UITVOERING

A. INLEIDING

Retrospectief zijn de gegevens onderzocht van de patiënten met schildkliercarcinoom die in de Kliniek voor Inwendige Geneeskunde zijn behandeld in de periode van 1 januari 1964 tot 1 mei 1974. In 1964 werd begonnen met een behandelingswijze waarbij na de operatie gebruik gemaakt is van radioactief jodium in die gevallen, waarbij postoperatief jodiumopnemend weefsel kon worden aangetoond. In totaal zijn de gegevens van 155 patiënten in dit onderzoek betrokken. 65 van hen werden in eerste instantie behandeld in het Academische Ziekenhuis te Groningen, de overige 90 patiënten werden primair elders geopereerd en daarna naar de Kliniek voor Inwendige Geneeskunde of Heelkunde verwezen.

B. DE PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE DIAGNOSE

Voor de histologische indeling van de verschillende typen van schildkliercarcinoom is gebruik gemaakt van de classificering zoals beschreven in hoofdstuk I. Hierbij wordt onderscheid gemaakt in vier groepen: het papillaire carcinoom (waarbij ook mengvormen van papillaire en folliculaire elementen gerekend worden), het folliculaire carcinoom, het anaplastische carcinoom en het medullaire carcinoom. Om deze indeling volledig door te voeren was het noodzakelijk de coupes van vele patiënten opnieuw te beoordelen. Histologisch materiaal werd ter inzage verkregen van diverse pathologisch-anatomische laboratoria. De revisie werd verricht door Dr. R. Eibergen, patholoog-anatoom.

C. HET BEHANDELINGSSCHEMA

De behandeling van patiënten met *papillair en folliculair carcinoom* is in de periode in principe als volgt geweest: chirurgische verwijdering van het carcinoom en al het normale schildklierweefsel, ablatie met radioactief jodium, gevolgd door regelmatig onderzoek en zo nodig opnieuw behandeling met ^{131}I en tenslotte toediening van een schildklierhormoonpreparaat.

Het grootste deel van de patiënten was afkomstig van andere ziekenhuizen. In vele gevallen was niet een volledige thyreoïdectomie verricht. Daar een gehele verwijdering van maligne en normaal schildklierweefsel noodzakelijk is, werd bij veel patiënten een tweede of derde operatie verricht.

Het beleid van de afdeling oncologie van de Kliniek voor Heelkunde bij patiënten met een nodus in de schildklier die verdacht is voor carcinoom is als volgt: hemithyreoidectomie wordt verricht aan de zijde van de zwelling. Blijkt uit de vriescoupe dat er sprake is van carcinoom, dan wordt in dezelfde zitting de andere schildklierkwab in toto verwijderd. Wordt op grond van een metastase de diagnose schildklier carcinoom gesteld, dan wordt eveneens een thyreoidectomie verricht. Suspecte lymfklieren worden verwijderd. Indien hierin carcinoom wordt aangetoond, volgt een gemodificeerde halsklierdissectie. Voor de behandeling van medullair carcinoom gelden dezelfde regels: thyreoidectomie met zo nodig verwijdering van lymfkliermetastasen. Het anaplastisch carcinoom zou in principe op dezelfde wijze aangepakt dienen te worden, meestal is echter in deze gevallen het proces in de omgevende organen doorgroeid, zodat radicale verwijdering niet mogelijk is. Soms werd dan volstaan met een gedeeltelijke verwijdering van het carcinoom. In een aantal gevallen werd alleen een biopsie verricht.

Na de operatie werd bij alle patiënten met papillair, folliculair en medullair carcinoom scintigrafie verricht. Hierbij gevonden abnormale haarden van jodiumopnemend weefsel werden vervolgens uitgeschakeld met een dosis ^{131}I van 100–150 mCi. Indien veel functionerend schildklierweefsel was achtergebleven na de operatie, werd, om een te heftige locale stralingsreactie te voorkomen, eerst een dosis van 30 mCi toegediend en enkele weken later een dosis van 150 mCi.

Na deze ablatiedosis, die beschouwd kan worden als een completering van de thyreoidectomie, werd substitutietherapie met trijodothyronine ingesteld. Gedurende de eerste twee jaren na de operatie werd de patiënt met papillair of folliculair carcinoom elke drie maanden enkele dagen opgenomen voor onderzoek naar de aanwezigheid van recidief of metastasen. Hiertoe werd scintigrafie verricht van het hals- en thoraxgebied. Bij verdenking op metastasen elders is gericht onderzoek gedaan. Als speurdosis is gebruikt 1 mCi ^{131}I -NaI; 24 uur na de toediening werd scintigrafie uitgevoerd met een recti-lineaire scanner. Een grove collimator met groot gezichtsveld en hoge gevoeligheid werd gebruikt. De enige voorbereidende maatregel vóór scintigrafie was dat de patiënt twee weken tevoren de trijodothyroninemedicatie staakt. Er is in het algemeen geen gebruik gemaakt van exogeen TSH. Er zijn geen pogingen gedaan een jodium-deficiëntie op te wekken. De aanwezigheid van radioactief jodiumopnemend weefsel werd scintigrafisch vastgesteld; meting van de hoeveelheid in de urine uitgescheiden radioactiviteit als indirecte maat voor de retentie van ^{131}I in het lichaam is niet toegepast.

Indien bij scintigrafie een pathologische haard gevonden werd, dan volgde opnieuw een therapeutische dosis van 150 mCi ^{131}I . Na toediening van deze hoge dosis radioactief jodium werd de patiënt gedurende enkele dagen geïsoleerd verpleegd, totdat 90% van de radioactiviteit was uitgescheiden. Nadat gedurende twee jaren bij de driemaandelijke controles geen tekenen van recidief of metastasen waren gevonden, werd de scintigrafie in het derde jaar eens per zes maanden gedaan en in de twee daaropvolgende éénmaal per jaar. Na deze periode van vijf jaren werd de patiënt eenmaal per jaar poliklinisch gecontroleerd zonder dat scintigrafie werd verricht. In plaats van trijodothyronine werd dan Thyranon^(R) gebruikt, dat een langduriger en gelijkmatiger werking heeft. De klinische en poliklinische controles omvatten behalve het fysische onderzoek steeds bepaling van het lichaamsge-

wicht, onderzoek van het bloedbeeld, een röntgenfoto van de thorax, een electrocardiogram, bepaling van het alkalisch fosfatasegehalte en eventueel röntgenfoto's van het skelet. Het bloedbeeld is onderzocht in verband met de beschreven effecten van radioactief jodium op de functie van het beenmerg. Het electrocardiogram, maar vooral ook het navragen betreffende angina pectoris, is van belang bij de oudere patiënt, die na de twee weken durende staakperiode de trijodothyronine-medicatie hervat. In deze gevallen is wel met een lagere T₃ dosis begonnen die in de loop van één tot twee weken werd opgevoerd tot de onderhoudsdosering. Gedurende de vijf jaren waarin de controles met radioactief jodium plaatsvonden, werd aan alle vrouwelijke patiënten in de geslachtsrijpe leeftijd een oraal contraceptivum voorgeschreven.

Bij de therapie van het *medullaire carcinoom* is na chirurgische behandeling eveneens radioactief jodium toegepast als middel om het resterende jodiumopnemende weefsel te verwijderen. Bij deze patiënten werd na de ablatiedosis nog éénmaal scintigrafie verricht. Bij negatieve bevindingen is dit onderzoek niet meer herhaald. Als substitutie werd aan deze patiënten Thyranon^(R) voorgeschreven. In de laatste jaren is gebruik gemaakt van de bepaling van calcitonine in bloed voor de diagnostiek van het medullair carcinoom en het opsporen van recidief of metastasen. De calcitoninebepalingen werden verricht in het laboratorium voor Endocrinologisch Chemisch Onderzoek te Rotterdam (146). Bloedmonsters werden afgenomen vóór en tijdens intraveneuze infusie van calcium (15 mg/kg) gedurende vier uren, zoals beschreven door Melvin e.a. (246).

De behandeling van de patiënten met *anaplastisch carcinoom* omvatte in principe een gecombineerde therapie met het cytostaticum methotrexaat en uitwendige radiotherapie. Voor schildkliersubstitutie werd gebruikt Thyranon^(R).

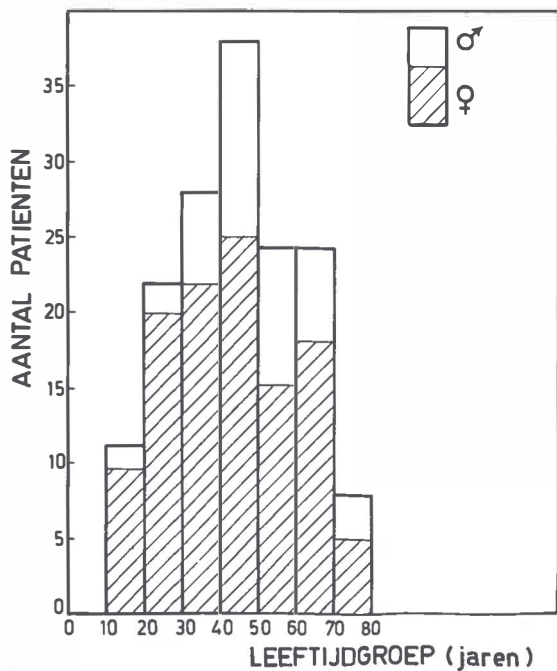
2. RESULTATEN

A. SAMENSTELLING VAN DE GROEP PATIËNTEN

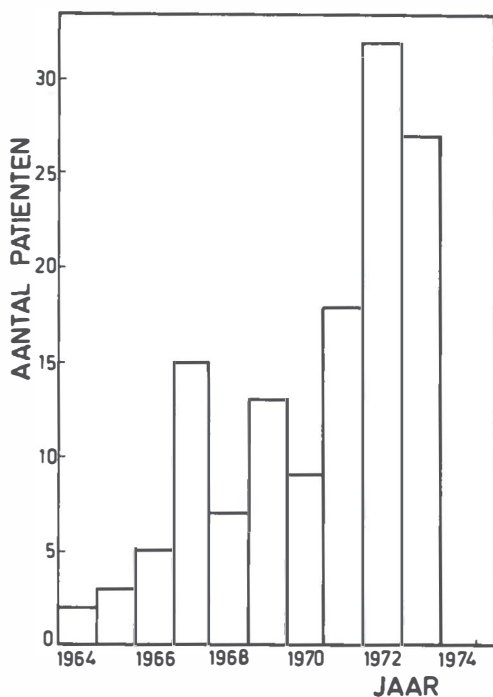
Van onze 155 patiënten met schildkliercarcinoom is in figuur 7 weergegeven de verdeling over beide geslachten en over leeftijdsgroepen van tien jaren. De groep bestaat uit 115 (74%) vrouwelijke en 40 (26%) mannelijke patiënten. Beneden de leeftijd van 30 jaar zijn er tienmaal zoveel vrouwelijke als mannelijke patiënten; na het dertigste jaar is de verhouding ongeveer 2 : 1.

Tabel 12. Frequentie van de vier histologische typen schildkliercarcinoom, voor de gehele groep patiënten en per geslacht. Gemiddelde leeftijd ten tijde van het stellen van de diagnose.

type carcinoom	totaal	%	V	M	geslachts- ratio V/M	gemiddelde leeftijd
papillair	81	53	69	12	5,5	40
folliculair	55	35	35	20	1,7	47
anaplastisch	10	6	4	6	0,8	60
medullair	9	6	7	2	1,7	34
	155		115	40		

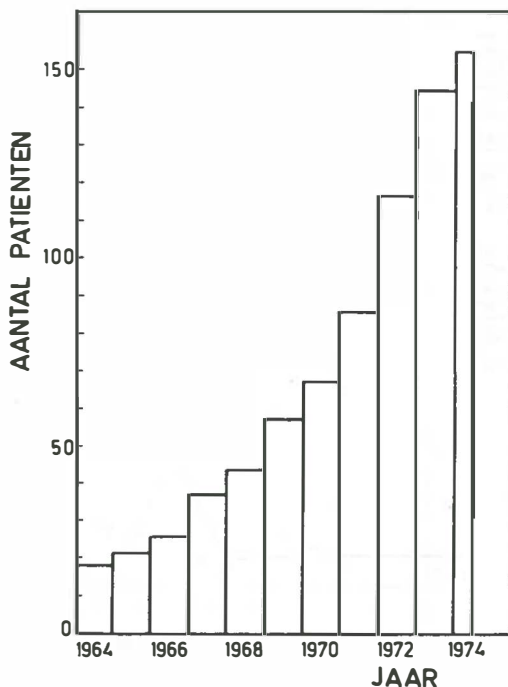


Figuur 7. 155 gevallen van schildkliercarcinoom. Verdeling over beide geslachten, in leeftijdsgroepen van tien jaren.



Figuur 8. Het jaarlijks aantal nieuwe gevallen van schildkliercarcinoom.

X56



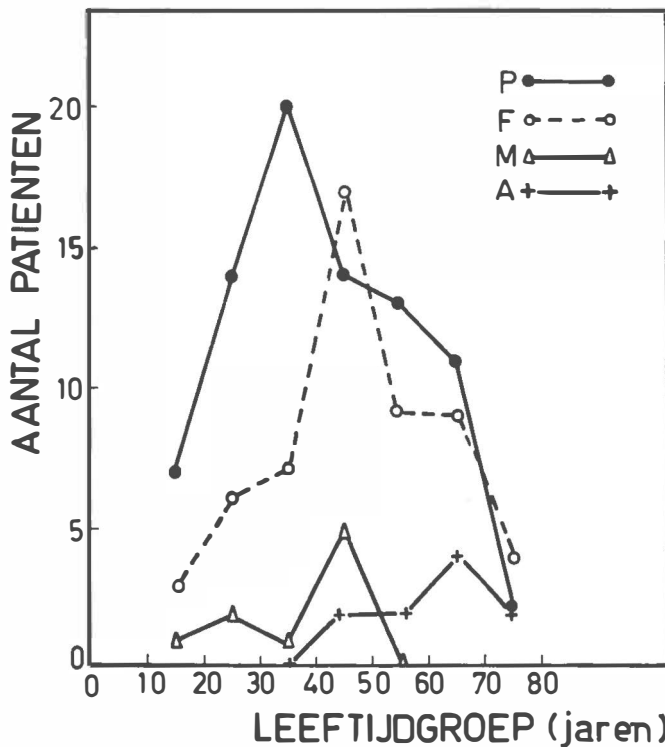
Figuur 9. Cumulatieve frequentie van het jaarlijks aantal gevallen van schildkliercarcinoom.

Het aantal nieuwe gevallen van schildkliercarcinoom dat elk jaar in behandeling werd genomen, is aangegeven in figuur 8. In 1972 en 1973 zijn resp. 32 en 27 nieuwe patiënten opgenomen. Tien gevallen uit de eerste vier maanden van 1974 zijn ook in de serie betrokken. In figuur 9 is aangegeven de cumulatieve jaarlijkse frequentie. Hieruit blijkt dat de postoperatieve controleperiode gemiddeld kort is: slechts 50% van de patiënten is langer dan 3 jaren vervolgd. Gedurende vijf jaren is 30% van de patiënten vervolgd en slechts 20 patiënten zijn tenminste tien jaren vervolgd.

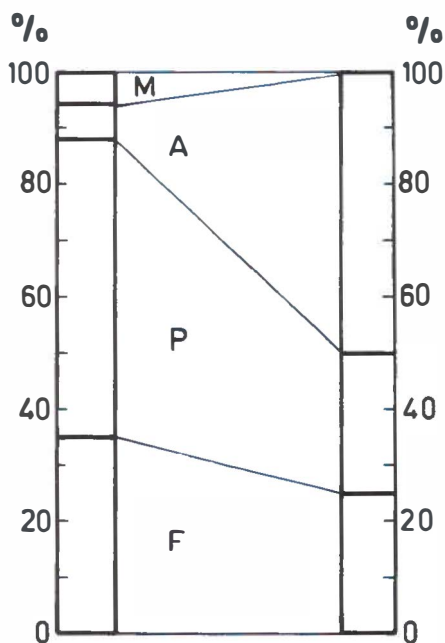
De frequentie van de verschillende histologische typen van schildkliercarcinoom staat vermeld in tabel 12. In deze tabel zijn ook aangegeven de verdeling over beide geslachten en de gemiddelde leeftijd waarop de diagnose werd gesteld.

De verdeling van elk van de vier histologische typen over de leeftijdsgroepen van tien jaren is weergegeven in figuur 10.

Tijdens de onderzoeksperiode zijn in totaal 17 patiënten overleden; 12 tengevolge van hun schildkliercarcinoom. Bij vijf patiënten was er een andere doodsoorzaak. (myocardinfarct, dystrophia myotonica, ovariumcarcinoom, bronchuscarcinoom, longembolie.) De 12 patiënten die aan schildkliercarcinoom overleden, waren allen ten tijde van het stellen van de diagnose ouder dan 40 jaren. In figuur 11 zijn in de linkerkolom aangegeven de percentages waarin de vier histologische typen vertegenwoordigd zijn in de gehele groep patiënten. De rechterkolom toont, eveneens in percentages, de bijdrage van elk van de vier typen aan de mortaliteit. Met mortali-



Figuur 10. Verdeling van de vier typen van schildklier carcinoom over leeftijdsgroepen van tien jaren. P = papillair, F = folliculair, M = medullair en A = anaplastisch carcinoom.



Figuur 11. Aandeel (in %) in de morbiditeit (linker kolom) en in de mortaliteit (rechter kolom) van de vier typen van schildklier carcinoom. P = papillair, F = folliculair, M = medullair en A = anaplastisch carcinoom.

teit wordt hier alleen bedoeld de sterfte aan schildkliercarcinoom binnen de onderzoeksperiode. Bij de bespreking van de verschillende histologische typen zal de overleving na bepaalde termijnen ter sprake komen.

Bespreking

Bij revisie van pathologisch-anatomisch materiaal vonden Franssila en Saxèn (120) bij hun retrospectief onderzoek naar het voorkomen van schildkliercarcinoom in Finland, dat de diagnose in 26% van de 391 gevallen moest worden gewijzigd. Ook in ons materiaal leidde herbeoordeling tot een aantal wijzigingen: in een aantal gevallen werd het type van het carcinoom veranderd, in enkele gevallen kon de diagnose carcinoom niet gesteld worden en bij twee patiënten moest de conclusie luiden dat er sprake was van een reticulosarcroom in plaats van anaplastisch carcinoom. In totaal bleef een groep van 155 patiënten over, waarbij op histologische gronden één van de vier typen van schildkliercarcinoom werd vastgesteld.

Ervan uitgaande dat deze patiënten afkomstig zijn uit een bevolking van 2,4 miljoen (64) en uitgaande van 30 nieuwe gevallen per jaar, kan de morbiditeit globaal becijferd worden op 1,25 gevallen van schildkliercarcinoom per 10^5 zielen per jaar. Dit getal komt overeen met de gegevens in de literatuur (85) (tabel 13).

Tabel 13. Frequentie van schildkliercarcinoom per 10^5 zielen per jaar. Geografische verspreiding (85).

	totaal	vrouwen	mannen
Israël	3,4	4,6	2,1
U.S.A.	2,2	3,1	1,2
Japan	1,8	2,6	1,1
Finland	1,5	2,3	0,8
Engeland	0,9	1,2	0,5
Eigen materiaal	1,25	1,8	0,6

De hoogste frequentie van schildkliercarcinoom wordt gevonden in de leeftijdsgroep van 40 tot 50 jaren. Zowel in de hogere als in de lagere leeftijdsgroepen is het absolute aantal patiënten kleiner. Het voorkomen van de verschillende typen carcinoom in onze serie wordt in tabel 14 vergeleken met de gegevens uit de literatuur, waarbij dezelfde histologische indeling is toegepast.

Tabel 14. Percentuele verdeling van de vier typen schildkliercarcinoom in enkele grote series in de literatuur en bij onze patiënten.

	aantal patiënten	papillair	folliculair	anaplas- tisch	medul- lair
Hirabayashi (180)	390	73	17	5	5
Woolner (436)	885	61	18	15	6
Woolner (438)	296	66	17	10	7
Cuello (77)	212	33	37	25	5
Taylor (382)	222	38	25	28	6
Franssila (119)	230	44	26	25	5
Eigen serie	155	53	35	6	6

De frequenties van de vier typen carcinoom worden in de verschillende publicaties mede bepaald door de aard van het centrum van waaruit het onderzoek werd verricht.

De gemiddelde leeftijden waarop de verschillende vormen van schildkliercarcinoom optreden, vertonen ook in onze serie een karakteristiek patroon: voor het papillaire carcinoom rond het veertigste jaar, terwijl het anaplastische type zich manifesteert omstreeks het zestigste jaar; het folliculaire carcinoom bevindt zich hier-tussen (figuur 10). In tabel 15 wordt een vergelijking geboden met de gemiddelde leeftijden ten tijde van het stellen van de diagnose van de vier typen carcinoom uit enkele grote series.

Tabel 15. Gemiddelde leeftijd (jaren) op het tijdstip van de diagnose voor elk van de vier histologische typen.

	papillair	folliculair	anaplastisch	medullair
Hirabayashi (180)	39	46	64	54
Woolner (436)	42	50	57	50
Franssila (119)	49	55	61	58
Eigen serie	40	47	60	34

Het medullaire carcinoom is in onze kleine groep van negen patiënten gemiddeld op jongere leeftijd vastgesteld. Vroegtijdige diagnostiek met familieonderzoek en bepaling van calcitonine hebben hiertoe bijgedragen.

In de literatuur wordt er steeds op gewezen dat schildkliercarcinoom meer bij vrouwen dan bij mannen voorkomt. In onze groep bedraagt de vrouw/man ratio 2,9. In tabel 16 zijn vermeld overeenkomstige gegevens uit enkele publicaties. Opvallend is de hoge ratio voor papillair carcinoom bij onze patiënten. Sloan (344) geeft zelfs een verhouding van 8 : 1 voor de verdeling van het papillaire carcinoom tussen vrouwen en mannen.

Tabel 16. Verhouding in het voorkomen van schildkliercarcinoom bij vrouwen en mannen (V/M ratio) voor de gehele groep van schildkliercarcinomen en voor de vier histologische typen afzonderlijk.

	alle gevallen	papillair	folliculair	anaplas-tisch	medul-lair
Woolner (436)	2,1	2,4	2,6	1,3	1,3
Cuello (77)	2,0	2,9	2,3	1,0	2,7
Franssila (119)	2,4	4,0	1,5	2,0	1,5
Eigen serie	2,9	6,0	1,5	0,8	3,5

Het anaplastische carcinoom dat slechts 6% uitmaakt van de gehele onderzochte groep, veroorzaakt de helft van de mortaliteit. Het papillaire carcinoom heeft maar een klein aandeel in de sterfte, terwijl dit type ongeveer 50% van alle schildkliercarcinomen omvat (figuur 11). Uit deze gegevens blijkt hoezeer alleen al de samenstel-ling van de groep patiënten bepalend is voor de mortaliteit.

In het nu volgende zullen afzonderlijk de gegevens van de patiënten met papillair en folliculair carcinoom, met anaplastisch carcinoom en met medullair carcinoom worden besproken.

B. HET PAPILLAIRE EN HET FOLLICULAIRE CARCINOOM

Het klinisch beeld, de diagnose en de therapie van patiënten met papillair en met folliculair carcinoom tonen op zoveel punten overeenkomst, dat dit een gezamenlijke bespreking rechtvaardigt. Wel is het onderscheid tussen het papillaire en het folliculaire type van belang voor de prognose (121).

Bij 136 (88%) van de 155 patiënten met schildkliercarcinoom is de diagnose papillair of folliculair carcinoom gesteld. De verdeling van deze twee typen in de gehele groep en per geslacht is in tabel 17 weergegeven.

Tabel 17. 136 patiënten met functionerend carcinoom. Frequentie van het papillaire en het folliculaire type in de gehele groep en per geslacht.

type	totaal	geslacht	
		V	M
papillair	81	69	12
folliculair	55	35	20
	<u>136</u>	<u>104</u>	<u>32</u>

Eerder kwam reeds ter sprake de verdeling over de leeftijdsgroepen en de opvallende geslachtsratio, met name voor het papillaire carcinoom. De bijdrage tot de mortaliteit binnen de gehele groep van schildkliercarcinoom is in figuur 11 aangegeven.

Röntgenbestraling in de voorgeschiedenis

Er werd gericht navraag gedaan naar een eventuele röntgenbestraling in het verleden op hoofd-, hals- of thoraxgebied. Bij 18 patiënten konden geen betrouwbare gegevens verkregen worden. Van de overige 118 patiënten is van 23 (19%) bekend, dat zij vroeger één of meerdere röntgenbestralingen hadden ondergaan. In tabel 18 zijn een aantal gegevens van deze patiënten vermeld. Het betreft 20 vrouwelijke en 3 mannelijke patiënten.

Op het moment van de bestraling waren negen patiënten jonger dan 16 jaren; de overige 14 waren ouder. Het interval tussen de bestraling en het tijdstip waarop de diagnose van het schildkliercarcinoom werd gesteld, varieerde van zes tot 46 jaren (gemiddeld 22 jaren). 16 patiënten hadden een papillair en 7 een folliculair carcinoom. In een aantal gevallen kon de indicatie voor de röntgenbestraling achterhaald worden. Bij drie patiënten was een maligne aandoening de indicatie, bij 11 een lymfkliertuberculose en bij enkele anderen een huidaandoening of arthrosis

Tabel 18. Gegevens van de 23 patiënten met papillair of folliculair carcinoom en röntgenbestraling in de voorgeschiedenis.

type carcinoom (P = papillair) (F = folliculair	geslacht	leeftijd ten tijde v. rö therapie	indicatie	dosis (R)	interval rö therapie — schildkl.ca (j)
P	V	2	lymfkl.t.b.	770	21
F	V	21	lymfkl.t.b.	—	23
F	V	40	lymfkl.t.b.	—	21
P	V	2	haemangioom	—	16
P	V	10	lymfkl.t.b.	3000	36
F	V	59	mammaca.	—	11
P	V	27	'klieren'	—	10
P	V	19	lymfkl.t.b.	1400	45
F	V	37	huidafw.?	—	25
P	V	20	lymfkl.t.b.	—	26
P	V	1	haemangioom	2400	21
P	V	59	mammaca.	—	6
F	V	22	lymfkl.t.b.	900	27
F	M	5-12	fibrosarcoom	400	25
P	M	20	lymfkl.t.b.	—	30
P	V	8	lymfkl.t.b.	540	31
P	V	33-68	bronchusadenoom	—	6
P	V	20	lymfkl.t.b.	1200	25
P	V	1	haemangioom	1500	15
F	M	15	lymfkl.t.b.	150	29
P	V	8	'klieren'	—	22
P	V	18	arthrosis cervic.	2200	14
P	V	43	arthrosis cervic.	—	15

cervicalis. Over de dosis van de straling kon slechts in een minderheid van de gevallen informatie verkregen worden.

Verschillende auteurs (59, 431) hebben gewezen op het belang van nadrukkelijk informeren naar röntgenbestraling in het verleden. Vaak is bestraling die op jonge leeftijd plaatsvond aan de betrokkenen niet bekend; dan kunnen ouders en/of de behandelende radiotherapeut gegevens verschaffen. Ook in Nederland is gepubliceerd over het voorkomen van röntgenbestraling in de anamnese van patiënten met schildkliercarcinoom. Bij 91 patiënten met schildkliercarcinoom werden 16 gevallen (18%) gevonden met voorafgaande bestraling in het halsgebied (177, 258). Ons getal van 19% ligt hier opvallend dicht bij. Munting (258) vermeldt dat bij 12 van de 16 patiënten de bestraling vóór het 16e levensjaar had plaatsgevonden. De Amerikaanse literatuur geeft eveneens aan, dat de bestraling meestal op de kindereleeftijd werd gegeven. Pas in de laatste jaren is gewezen op de relatie van röntgenbestraling op volwassen leeftijd en de ontwikkeling van schildkliercarcinoom (429). Bij onze bestraalde patiënten vond de radiotherapie in 14 van de 23 gevallen plaats na het 16e levensjaar. Het interval tussen de röntgenbestraling en het vaststellen van het schildkliercarcinoom is in onze serie zeer wisselend: 6 tot 45 jaren, gemiddeld 22 jaren. Munting (258) vond in zijn materiaal vrijwel identieke cijfers: interval van 5 tot 46 jaren, gemiddeld 22,5 jaren. In onze groep bestraalde patiënten domineert het vrouwelijk geslacht (20 vrouwen, 3 mannen). In de literatuur wordt

dit in het algemeen niet zo duidelijk aangetroffen. Doniach (93) vermeldt dat in deze groep de geslachtsratio ongeveer 1 bedraagt.

In onze groep patiënten komen geen gevallen voor waarbij de indicatie voor de radiotherapie een vergroting van de thymus was, vroeger de belangrijkste reden voor bestraling bij kinderen in de Verenigde Staten.

De fysische bevindingen en het scintigram

Schildkliercarcinoom presenteert zich meestal als een zwelling in de schildklier, vaak door de patiënt bemerkt, soms echter als een toevalsbevinding vastgesteld bij een medisch onderzoek. Het eerste symptoom kan echter ook een lymfklierzwelling of een metastase elders in het lichaam zijn. In tabel 19 is weergegeven de frequentie van het eerste symptoom bij de 136 patiënten. Bij 18% van de patiënten was een lymfkliermetastase aan de hals het eerste symptoom. In deze groep overheerst het papillaire type. Vijf maal was een metastase elders het eerste verschijnsel (drie patiënten met skeletmetastasen, één patiënt met pleuritis carcinomatosa en één patiënt met longmetastasen). In deze kleine groep domineert het folliculaire carcinoom. Bij de zeven patiënten bij wie de schildklierzwelling een toevalsbevinding was, zijn vier gevallen gerekend waarbij tijdens operatie wegens hyperparathyreoidie een schildkliercarcinoom werd gevonden.

Tabel 19. Frequentie van het eerste symptoom bij 136 patiënten met functionerend carcinoom en bij het papillaire en het folliculaire type afzonderlijk.

symptoom	aantal patiënten	papillair	folliculair
zwelling in de schildklier	106	60	46
als klacht	99		
als toevalsbevinding	7		
lymfkliermetastase aan de hals	25	20	5
metastase elders	5	1	4

Van de 99 patiënten die als eerste symptoom een zwelling in de schildklier hadden, is op grond van anamnestiche gegevens bekend, hoelang deze zwelling aanwezig is geweest, voordat de diagnose werd gesteld (tabel 20). Belangwekkend zijn de vier

Tabel 20. Tijdsduur waarin de zwelling in de schildklier aan de patiënt bekend was. (P = papillair; F = folliculair)

duur van de anamnese	aantal patiënten	type carcinoom	
		P	F
acuut ontstaan binnen enkele dagen	4	1	3
ontstaan binnen zes maanden	36	24	12
langer bestaande zwelling	38	21	17
waarvan $\frac{1}{2}$ —2 jr.	4		
2—5 jr.	13		
5—10 jr.	10		
>10 jr.	11		
onbekend	21	12	9

patiënten bij wie de eerste klacht een plotseling optredende pijnlijke zwelling in de schildklier was. In deze gevallen betrof het drie maal een folliculair en eenmaal een papillair carcinoom, waarin een bloeding optrad, die voor de acute symptomatologie verantwoordelijk gesteld kon worden. In het algemeen wordt aangenomen dat dit beeld kenmerkend is voor een bloeding in een cyste; hierbij kan echter een carcinoom, dat cysteuze gedeelten kan bevatten, niet uitgesloten worden (303). In een aantal gevallen was de operatie-indicatie een reeds jaren bestaande vergroting van de schildklier met mechanische bezwaren, waarbij onverwacht de diagnose carcinoom moest worden gesteld. Bij enkele patiënten was in het jaren bestaande struma in de loop van enkele weken tot maanden een nieuwe zwelling ontstaan. Vier patiënten met schildkliercarcinoom hadden jaren tevoren een partiële strumectomie ondergaan wegens een adenoom of een multinodulair struma, waarin, ook bij revisie, geen carcinoom kon worden vastgesteld.

Scintigrafie van de schildklier kan als diagnostisch hulpmiddel een belangrijke bijdrage leveren. Van de 136 patiënten met functionerend schildkliercarcinoom is slechts bij 67 pre-operatief een scintigram gemaakt. In 61 gevallen werd een abnormaal beeld verkregen van een niet-¹³¹I-opnemende haard. Bij zes patiënten was het scintigram niet afwijkend. In vijf van deze zes gevallen was er wel een zwelling palpabel in de schildklier, bij de zesde patiënt met een lymfkliermetastase aan de hals, werd pas bij operatie duidelijk dat er een carcinoom aanwezig was.

Pre-operatief wordt de diagnose schildkliercarcinoom vaak niet vermoed. Indien er geen pathologische lymfklieren of metastasen elders zijn en geen tekenen van invasieve groei in het halsgebied worden gevonden, dan blijft het diagnostisch probleem van de solitaire zwelling in de schildklier. Indien hierbij in aanmerking wordt genomen dat het schildkliercarcinoom een betrekkelijke zeldzaamheid is, dan is het niet verwonderlijk dat in een aantal gevallen de diagnose als een onaangename verrassing gesteld moet worden. Ook in onze gevallen gedroeg het carcinoom zich weinig kenmerkend, m.n. onderscheid met een multinodulair struma was vaak pre-operatief niet mogelijk. De scintigrafie gaf niet steeds de gewenste informatie. Enkele gevallen imponeerden als een bloeding in een schildkliercyste.

Juist omdat het begin van de therapie voorafgaat aan het stellen van de definitieve diagnose (346) is het van belang, al vormt het schildkliercarcinoom een minderheid binnen de groep van schildklierzwellingen, toch steeds hierop bedacht te zijn.

Het te samen voorkomen van schildkliercarcinoom en andere aandoeningen

Andere afwijkingen in de schildklier.

Hyperthyreoidie heeft zich in onze serie bij acht patiënten voorgedaan. Bij twee van hen werd om deze reden jaren tevoren een subtotale strumectomie verricht. De chirurgische behandeling voor hyperthyreoidie leidde bij drie andere patiënten tot het vinden van het schildkliercarcinoom. Zij waren pre-operatief behandeld met jodium en een thyreostaticum. De drie overige patiënten zijn uitsluitend met een thyreostaticum behandeld. Hiernaast zijn er in de groep met functionerend schildkliercarcinoom nog vier patiënten die wegens onduidelijke redenen in het verleden

een thyreostaticum kregen toegediend. Geen van de patiënten met hyperthyreoidie kreeg radioactief jodium als behandeling.

Het jaren lang aanwezig zijn van een *multinodulair struma* waarin later een schildklier carcinoom ontstaat, is reeds besproken. Bij drie patiënten in onze groep was er pathologisch-anatomisch, ook bij revisie, in het vroeger verwijderde schildklierweefsel geen carcinoom aantoonbaar.

Lymfocyttaire infiltratie in het normale schildklierweefsel rondom het carcinoom werd bij vijf patiënten aangetoond. Bij drie van hen waren geen schildklierantilichamen in bloed aantoonbaar, bij twee patiënten was dit wel het geval. Deze laatste twee patiënten hadden een mononucleaire infiltratie, die door de gehele schildklier was verspreid.

Het voorkomen van schildklierantilichamen is niet systematisch onderzocht. Slechts van 52 van de 136 patiënten zijn hierover gegevens bekend; bij vijf van hen werden schildklierantilichamen gevonden.

Afwijkingen buiten de schildklier.

Hyperparathyreoidie bestond bij vijf van de 136 patiënten. Bij vier van hen was deze hyperparathyreoidie de indicatie tot de operatie, waarbij toevallig een schildklier carcinoom werd gevonden. De vijfde patiënt had pre-operatief een verhoogde calciumspiegel in het bloed. Bij hem was de indicatie tot operatie hyperparathyreoidie én een vergrote, knobbelige schildklier.

Mammacarcinoom deed zich voor bij vier van de 104 vrouwelijke patiënten. Bij drie van de vier patiënten had de behandeling van het mammacarcinoom een aantal jaren tevoren plaatsgevonden, bij twee van hen was röntgenbestraling in het thorax- en halsgebied toegepast. Bij de vierde patiënte manifesteerde het mammacarcinoom zich zeven jaren na het vaststellen van het schildklier carcinoom.

Andere tumoren in onze serie waren de volgende: cervixcarcinoom bij één patiënte, ovariumcarcinoom bij één patiënte, bronchuscarcinoom bij één patiënt en één geval van een fibrosarcoma humeri. Bovendien was er één patiënte met een bronchusadenoom. Beide laatste patiënten zijn voor hun aandoening intensief met röntgenstralen behandeld. Het schildklier carcinoom manifesteerde zich jaren daarna.

Dystrophia myotonica (Curshman-Steinert), een zeldzame hereditaire spierziekte, was aanwezig bij twee patiënten met schildklier carcinoom. Deze patiënten behoorden niet tot eenzelfde familie.

Bespreking.

Het te samen voorkomen bij één patiënt van schildklier carcinoom en een andere schildklieraandoening heeft in de literatuur ruime aandacht gehad. Toch moet in vrijwel alle gevallen de conclusie luiden dat hier sprake is van een coincidentie. Bij wegens hyperthyreoidie geopereerde patiënten wordt in 0,1–2,5% van de gevallen een — meestal zeer klein — schildklier carcinoom gevonden (268). In één publicatie wordt zelfs een frequentie van 8% vermeld (332). In onze serie van 136 patiënten met functionerend schildklier carcinoom zijn drie patiënten (2%) bij wie zich deze combinatie voordeed. De bevinding van een carcinoom in de schildklier bij een patiënt met hyperthyreoidie dient onderscheiden te worden van het veel zeldzamere ziektebeeld van de hyperthyreoidie ten gevolge van een uitgebreid gemetasta-

seerd functionerend schildkliercarcinoom (109).

Na de invoering in 1943 van thiouracil-derivaten voor de behandeling van hyperthyreoidie kwam er een aantal mededelingen over het voorkomen van schildkliercarcinoom na therapie met thyreostatica. Het histologische beeld van de schildklier na deze behandeling toont cellen met een aspect, dat met het beeld van folliculair carcinoom verward kan worden, echter invasieve groei wordt hierbij niet waargenomen (323). In onze serie zijn tien patiënten (7%) in het jaar vóór de thyreoïdectomie gedurende twee weken tot enkele maanden met een thiouracil-derivaat behandeld. In deze gevallen leverde het histologisch onderzoek naast de voor het gebruik van thyreostatica kenmerkende afwijkingen, overtuigende aanwijzingen voor schildkliercarcinoom in de zin van invasieve groei. Op grond van deze gegevens kan niets over een eventueel oorzakelijk verband worden geconcludeerd. Bij proefdiëten is deze relatie wel aangetoond, zoals eerder vermeld.

Diffuse mononucleaire infiltratie in de schildklier met de aanwezigheid van schildklier antilichamen in het bloed wijst op een autoimmuun thyreoiditis. Er waren in onze groep twee patiënten met dit ziektebeeld, die bovendien schildkliercarcinoom hadden. Bij drie andere patiënten werd alleen in een zone rond het carcinoom een infiltratie met lymfocyten gevonden. Dit wordt beschouwd als een lokale reactie op het carcinoom (141) en heeft geen relatie met de autoimmuun thyreoiditis. Schildklierantilichamen in het bloed worden in een normale bevolking aangetroffen in een frequentie van 5–8%. Bij patiënten met schildkliercarcinoom is de frequentie niet hoger (93, 125).

Vijfmaal deed zich de combinatie voor van hyperparathyreoidie en functionerend schildkliercarcinoom. Behandeling van de eerstgenoemde aandoening kan de tweede aan het licht brengen en omgekeerd. Het betreft hier twee aandoeningen die subklinisch vaker aanwezig zijn dan wordt vermoed. Het samentreffen kan hiermee verklaard worden.

Ook het samen voorkomen van schildklier- en mammacarcinoom wordt, behoudens in één publicatie (57), als een coïncidentie beschouwd. Bij onze patiënten, bij wie zich deze combinatie voordeed, is het mogelijk dat bij twee van hen röntgentherapie voor het mammacarcinoom van oorzakelijke betekenis is geweest voor het ontstaan van het schildkliercarcinoom. Dit geldt evenzeer voor de patiënt met het fibrosarcoma humeri en de patiënte met het bronchusadenoom.

Over het voorkomen van dystrophia myotonica bij een patiënt met schildkliercarcinoom is in de literatuur weinig bekend, wel worden andere endocriene stoornissen vermeld als testisatrofie. Stanbury (366) beschrijft één patiënt met beide aandoeningen.

De heelkundige behandeling van patiënten met papillair en folliculair carcinoom

Het type van de eerste operatie is vermeld in tabel 21. Bij 84 van de 136 patiënten vond deze behandeling elders plaats. Bij de 69 elders geopereerde patiënten, waarbij een niet volledige verwijdering van de schildklier plaatsvond, werd in tweede instantie een thyreoïdectomie verricht. Deze tweede operatie werd bij 39 van de 69 patiënten in het Academisch Ziekenhuis verricht. Bij de 16 aldaar in eerste instan-

Tabel 21. Het type van de eerste operatie (verwijdering van eventuele lymkliermetastasen als eerste ingreep buiten beschouwing gelaten).

type operatie	operatie vond plaats:	
	elders	Academisch Zkh. Groningen
nodulectomie	9	—
hemithyreoidectomie	34	10
subtotale thyreoidectomie	26	6
thyreoidectomie	13	36
inoperabel	2	—
	84	52

tie onvolledig geopereerde patiënten vond 14 maal een heroperatie plaats. In totaal werd op deze wijze bij 83 van de 136 patiënten een heroperatie verricht. Het doel hiervan was een totale verwijdering van zowel resterend carcinoomweefsel als van achtergebleven normaal schildklierweefsel.

Bij pathologisch-anatomisch onderzoek bleek in het bij heroperatie verkregen materiaal in 40 van de 83 gevallen (48%) nog carcinoomweefsel aanwezig te zijn. Bij 44 patiënten werd in eerste instantie een hemithyreoidectomie verricht aan de zijde van de afwijking. De andere kwab leek bij fysisch onderzoek en tijdens de operatie zonder afwijkingen. In deze ogenschijnlijk normale kwab, die bij een tweede operatie werd verwijderd, kon de patholoog-anatoom in 16 gevallen (36%) carcinoom vast stellen.

Halskliermetastasen werden verwijderd bij 37 van de 136 patiënten (27%). In 28 gevallen (20%) was er bij de operatie sprake van doorgroei in de omgevende organen.

Opvallend is de verscheidenheid van operatiemethoden die bij de eerste behandeling zijn toegepast. In veel gevallen is geen pathologisch-anatomisch onderzoek met behulp van vriescoupes tijdens de operatie gedaan en kwam de diagnose schildklier-carcinoom enkele dagen later. Dit had tot gevolg dat die patiënten, bij wie geen totale thyreoidectomie in eerste instantie was verricht, vrijwel alle opnieuw moesten worden geopereerd. Slechts vier patiënten (twee die bij de eerste operatie inoperabel leken en twee bij wie resp. de hoge leeftijd en de algemene toestand een contra-indicatie vormden) uit deze groep werden niet opnieuw geopereerd.

Het aantreffen van carcinoom bij heroperatie in 48% van de gevallen wijst er op hoe vaak er na een gedeeltelijke verwijdering van de schildklier carcinoomweefsel achterblijft. Hierbij dient in aanmerking te worden genomen dat het histologische onderzoek op de gebruikelijke wijze is gedaan; zou microscopisch onderzoek van serie-coupes van het gehele preparaat verricht zijn, dan was wellicht het percentage nog belangrijk hoger geweest (309).

Complicaties van de chirurgische behandeling

1. Beschadiging van de nervus recurrens

Van de n.recurrens uitval na schildklieroperaties is bekend, dat na enkele weken tot maanden postoperatief herstel kan intreden van de larynxfunctie (99). Soms

wordt de mobiliteit van de aangedane stemband weer normaal. Meestal echter treedt er een verbetering van de stemkwaliteit op die niet berust op herstel van de betrokken larynxhelft, maar op een aanpassing van de gezonde zijde.

Als criterium voor een blijvende *n.recurrens* laesie is in dit onderzoek gehanteerd de beweeglijkheid van de stembanden, onderzocht tenminste een half jaar na de operatie. In verband met dit interval zijn buiten beschouwing gebleven de patiënten (11 in totaal) die geopereerd zijn in de laatste zes maanden van het onderzoek. Dit criterium maakt het onmogelijk om een uitspraak te doen of de complicatie na de eerste of na een volgende operatie is opgetreden.

Een stembandparalyse is vastgesteld bij 31 van de 125 patiënten. Bij drie van hen werd de *n.recurrens* bewust opgeofferd om het schildkliercarcinoom zo goed mogelijk te verwijderen. Worden deze drie gevallen buiten beschouwing gelaten, dan bedraagt de frequentie van de permanente, éézijdige *n.recurrens* laesie 23%. Bij vier patiënten bleek postoperatief een dubbelzijdige *recurrens* uitval te bestaan. Een permanent tracheostoma moest bij drie van hen aangelegd worden. Deze vier patiënten en de reeds eerder genoemde drie patiënten buiten beschouwing latend blijkt dat bij 20 van de 24 patiënten de permanente éézijdige stembandparalyse gelegen is aan die zijde, waar zich bij fysisch onderzoek de schildklierzwelling bevond en waar de eerste operatie plaatsvond.

Bij de 37 patiënten bij wie lymfkliermetastasen uit de hals verwijderd zijn, bedraagt het aantal *recurrens* laesies 12 (32%). Bij de 28 gevallen waar doorgroei in de omgevende organen werd aangetroffen is bij 43% (eveneens 12 gevallen) een *recurrens* uitval vastgesteld.

2. Hypoparathyreoidie

Als ondergrens wordt in dit onderzoek gehanteerd een calciumgehalte in het serum van 9,0 mg/100 ml. Voor het vaststellen van een permanente postoperatieve hypoparathyreoidie dient een periode van enkele maanden in acht genomen te worden, alvorens inderdaad van een blijvende onvoldoende productie van parathormoon kan worden gesproken (98). In dit onderzoek is een termijn van zes maanden aangehouden. Bij patiënten die tenminste zes maanden na de operatie tweemaal een serum calcium gehalte hadden van 8,9 mg/100 ml of lager tijdens volledige substitutie met schildklierhormoon en gebruik van een normaal dieet (meer dan 800 mg calcium per dag) en zonder dat een andere verklaring voor het verlaagde serum-calcium werd gevonden, is de diagnose postoperatieve hypoparathyreoidie gesteld.

Volgens deze criteria bestaat bij 32 patiënten een blijvende hypoparathyreoidie. Twee patiënten in deze groep hadden pre-operatief een hyperparathyreoidie, bij hen werden bewust één of meer bij schildklieren verwijderd. Deze twee gevallen buiten beschouwing gelaten, blijven er 30 patiënten (24%) over met een blijvende hypoparathyreoidie van de 125 patiënten die voor 1 december 1973 geopereerd zijn. Van hen hebben 16 (53%) een gemodificeerde halsklierdissectie ondergaan. Bij negen patiënten was er sprake van doorgroei van het carcinoom in omgevende organen.

3. Het samen voorkomen van beide complicaties

De beide complicaties, permanente hypoparathyreoidie en blijvende n.recurrens uitval, kwamen vaak samen voor (tabel 22).

Tabel 22. Het samen en afzonderlijk voorkomen van hypoparathyreoidie en n.recurrens uitval postoperatief.

	aantal patiënten
recurrens laesie en hypoparathyreoidie	14
recurrens laesie	17
hypoparathyreoidie	16

In totaal zijn er 47 patiënten (38%) met één of beide complicaties na de operatieve behandeling. Uiteraard stijgt de complicatiefrequentie met de uitgebreidheid van het carcinoom, de omvang en het aantal van de operaties (99, 147). In tabel 23 is vermeld het aantal complicaties per type operatie.

Tabel 23. Het voorkomen van n.recurrens uitval en hypoparathyreoidie na verschillende operatiemethoden.

operatie type	aantal patiënten	n.recurrens laesie	hypoparathyreoidie
totale thyreoïdectomie	43	14 (33%)	9 (21%)
subtotale- en daarna totale thyreoïdectomie	31	18 (22%)	16 (20%)
hemi- en daarna totale thyreoïdectomie	43		
nodulectomie en daarna totale thyreoïdectomie	9		

4. De behandeling van de postoperatieve complicaties

De ééNZijDige n.recurrens uitval vereist in het algemeen geen directe therapeutische maatregelen. Alleen bij enkele patiënten, die beroepshalve hun stem veel gebruiken, is logopaedische hulp gegeven. Het permanente tracheostoma bij drie van de vier patiënten met een dubbelzijdige n.recurrens laesie maakt regelmatig consult van de KNO-arts noodzakelijk. Toilet van de bovenste luchtwegen, behandeling van het stoma en de canule vereisen dagelijkse zorg. Deze ernstige complicatie beïnvloedt de validiteit en het levensgeluk in ongunstige zin. Bij één patiënte met een dubbelzijdige recurrens uitval is de stemspleet juist voldoende voor ademhaling in rust; matige inspanning leidt snel tot dyspnoe en stridor.

De behandeling van de hypoparathyreoidie bestaat uit een dieet met een constante, ruime hoeveelheid calcium per dag en vaak toediening van een vitamine D-preparaat. Regelmatige twee- tot viermaandelijke controle van het serum-calciumgehalte en de uitscheiding van calcium in de urine is noodzakelijk. Gestreefd wordt naar een calciumgehalte in het serum van 9,0 mg/100 ml; hogere waarden leiden tot ernstige hypercalciurie met de daaraan verbonden gevaren van nefrocalcinose en mogelijk steenvorming. Bij vier van de 32 patiënten met hypoparathyreoidie was toepassing van een calciumrijk dieet voldoende. 28 van de 32 patiënten hadden

daarnaast dagelijks vitamine D nodig. Hiervoor werd in alle gevallen gebruikt dihydrotachysterol in een dosering van 2 tot 5 maal daags 0,2 mg. De hiermee bereikte calciumconcentraties lagen tussen 8,5 en 9,2 mg/100 ml (gemiddeld 8,9 mg/100 ml).

Bespreking

Vergelijking met de gegevens in de literatuur over het vóórkomen van complicaties na schildklieroperaties wegens carcinoom toont aan dat in onze serie de frequenties eveneens niet laag zijn. Op een aantal factoren die hierbij mogelijk een rol kunnen spelen, wordt in het onderstaande gewezen; of hiermee een afdoende verklaring is gegeven, blijft twijfelachtig. In het algemeen zal meer over gunstige dan over ongunstige resultaten gepubliceerd worden. Een grote serie levert getallen op die vijfmaal lager liggen (389). In een Nederlands onderzoek (258) bedragen de frequenties voor postoperatieve hypoparathyreoidie en n.recurrens uitval na totale thyreoïdectomie respectievelijk 15% en 17%. Een andere, de complicatiefrequentie in ongunstige zin beïnvloedende factor is het aantal heroperaties bij onze patiënten. De theoretische achtergrond hiervan is het streven al het normale en kwaadaardige schildklierweefsel te verwijderen. Dat in 48% van de gevallen inderdaad bij heroperatie carcinoom is gevonden, vormt een steun voor het gevolgde beleid.

Bij onze patiënten is een betrekkelijk groot aantal met lymfkliermetastasen en doorgroei in de omgeving. Dit draagt bij tot een hogere complicatiefrequentie. Echter ook de totale thyreoïdectomie, verricht onder de meest optimale omstandigheden, dat wil zeggen in één zitting en met behulp van vriescoupe-onderzoek tijdens de operatie, zonder dat metastasen moesten worden verwijderd en zonder tekenen van doorgroei, leidde bij vier van de 16 patiënten tot hypoparathyreoidie. Een andere factor die het aantal complicaties beïnvloedt, is het criterium waarop de diagnose van de gevonden complicatie gesteld wordt. Veelal wordt, met name in de chirurgische literatuur, de éézijdige recurrens paralyse, zodra deze geen klachten meer geeft, niet meer in de beschouwingen betrokken. Ook de frequentie van de hypoparathyreoidie wordt belangrijk lager, indien men zich alleen op klachten of op een calciumgehalte lager dan 8,5 mg/100 ml baseert. Omgekeerd wordt een hogere frequentie van hypoparathyreoidie gevonden wanneer een provocatietest met EDTA-infusie (80) wordt toegepast.

Ook al laat men de éézijdige n.recurrens uitval als een betrekkelijk onbelangrijke complicatie terzijde, dan blijft de postoperatieve hypoparathyreoidie, waarvoor levenslange substitutie-therapie noodzakelijk is.

De vraag doet zich voor of de geschetste chirurgische behandeling van het functionerend schildklier carcinoom gezien de daaruit voortvloeiende complicaties opweegt tegen het uiteindelijke klinische resultaat. Overweging zou kunnen verdienen de 'bijna-totale' thyreoïdectomie (331) uit te voeren. Hierbij blijft aan de achterzijde van de minst verdachte schildklierhelft een klein deel van de schildklierkapsel achter. De circulatie en daarmee de vitaliteit van in ieder geval één bijschildkliertje zou daardoor beter gewaarborgd kunnen blijven. Als bezwaar hiertegen geldt dat altijd enig schildklierweefsel achterblijft waarin carcinoom aanwezig kan zijn. Echter ook bij de totale thyreoïdectomie blijft, zoals op de volgende pagina's vermeld is, vrijwel steeds een geringe hoeveelheid schildklierweefsel achter.

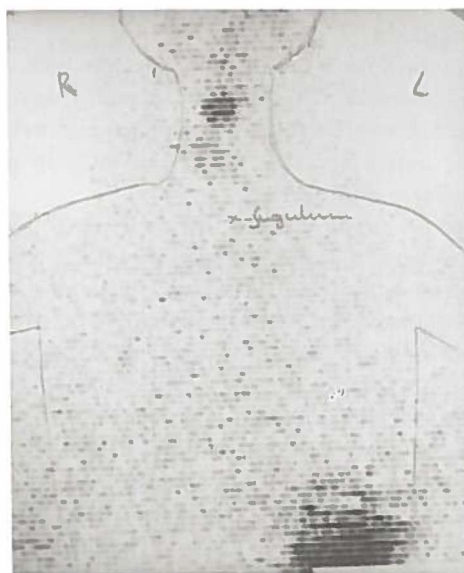
De behandeling met radioactief jodium

1. Het scintigram na de operatie

10 tot 27 dagen na de thyreoïdectomie is bij 130 van de 136 patiënten met papillair of folliculair carcinoom scintigrafie met ^{131}I verricht. In de zes overige gevallen werd afgezien van scintigrafie omdat er contra-indicaties bestonden voor de behandeling met radioactief jodium. Bij drie patiënten maakten de hoge leeftijd en ernstige coronair insufficiëntie deze therapie ongewenst. Ernstige psychische stoornissen en slechte gezondheidstoestand, niet tengevolge van het schildkliercarcinoom, vormden bij drie andere patiënten de contra-indicatie.

Het scintigram toonde abnormale ^{131}I -opnemende haarden in het halsgebied bij 126 van de 130 patiënten, die postoperatief onderzocht werden (fig. 12). Bovendien bleek bij drie van de vier patiënten met een aanvankelijk negatief scintigram, bij herhaling van het onderzoek na drie maanden wel abnormaal gelocaliseerde activiteit aanwijsbaar. Besmetting met jodiumhoudende preparaten ten tijde van het eerste onderzoek kan bij twee patiënten de verklaring zijn; één patiënte had kort voor de operatie een röntgenonderzoek van de galblaas ondergaan, waarbij een jodiumhoudend contrastmiddel is gebruikt, een tweede patiënte had langdurig een expectorans gebruikt, waarin KJ voorkwam.

In alle gevallen op één na bleek er radioactief jodium-opnemend weefsel in het halsgebied aantoonbaar te zijn na totale chirurgische verwijdering van de schildklier.



Figuur 12. Scintigram van hals- en thoraxgebied, gemaakt twee weken na totale thyreoïdectomie. Er is een haard in de schildklierstreek aanwezig; bovendien duidelijke opname van radioactief jodium in de maag.

2. De ablatiedosis

Om het radioactief jodium opnemend weefsel, dat na de operatie nog aantoonbaar was, te destrueren, werd een therapeutische dosis ^{131}I gegeven van 100 of 150 mCi. In acht gevallen waarbij ondanks heroperatie nog veel ^{131}I -opnemend weefsel aanwezig was, werd eerst een dosis van 30 mCi toegediend en enkele weken later een tweede dosis van 100 of 150 mCi. Drie maanden na het eerste scintigrafische onderzoek vond, nadat de inmiddels ingestelde therapie met trijodothyronine twee weken tevoren gestaakt was, herhaling van het onderzoek plaats met een speurdosis radioactief jodium. Bij deze tweede scintigrafie bleek dat bij 100 van de 129 patiënten geen pathologische ^{131}I -opnemende haarden meer aanwijsbaar waren. In totaal zijn er in de groep van 129 patiënten 29, die na operatie en na de ablatiedosis ^{131}I -opnemende haarden bleken te hebben bij scintigrafie. Aangenomen mag worden dat het hier metastasen of een lokaal recidief van het functionerende schildkliercarcinoom betreft (287).

3. De behandeling van patiënten met metastasen

Van de 29 patiënten met functionerend schildkliercarcinoom, waarbij na operatie en na ablatie met ^{131}I abnormale haarden met verhoogde activiteit op het scintigram zijn vastgesteld, zijn enkele gegevens vermeld in tabel 24. De patiënten zijn in 4 groepen verdeeld.

Groep A bestaat uit 14 patiënten, bij wie tijdens behandeling met radioactief jodium de abnormale ^{131}I -opnemende haarden verdwenen en bij wie daarna geen recidieven optraden. De totale dosis radioactief jodium hiervoor gebruikt bedroeg inclusief de ablatiedosis gemiddeld 380 mCi. In geen enkel geval is meer dan 600 mCi noodzakelijk geweest.

Groep B wordt gevormd door zes patiënten bij wie het niet gelukte, ondanks herhaalde doses ^{131}I , de pathologische radioactiviteit-opnemende haarden uit te schakelen. Het betreft hier in alle gevallen folliculair carcinoom. De gemiddelde totale toegediende dosis ^{131}I bedroeg bij deze patiënten 830 mCi.

Groep C omvat vier patiënten waarbij het verdwijnen van de pathologische haardactiviteit op het scintigram tijdens de behandeling niet gepaard ging met een klinische verbetering. Bij hen was tumorgroei aanwezig zonder dat er nog opname van radioactief jodium aantoonbaar was. Waarschijnlijk was hier sprake van dedifferentiatie: aanvankelijk ^{131}I -opnemend weefsel verliest in de loop van de tijd deze eigenschap. Bij alle vier patiënten waren reeds bij het eerste pathologisch-anatomische onderzoek naast folliculaire en papillaire gedeelten minder gedifferentieerde solide velden carcinoomweefsel aanwezig. In weefsel in latere stadia verkregen was het aandeel van de solide velden toegenomen.

Groep D bestaat uit vijf patiënten waarbij uitgebreide metastasering aanwezig was op het tijdstip waarop met de behandeling met radioactief jodium werd begonnen.

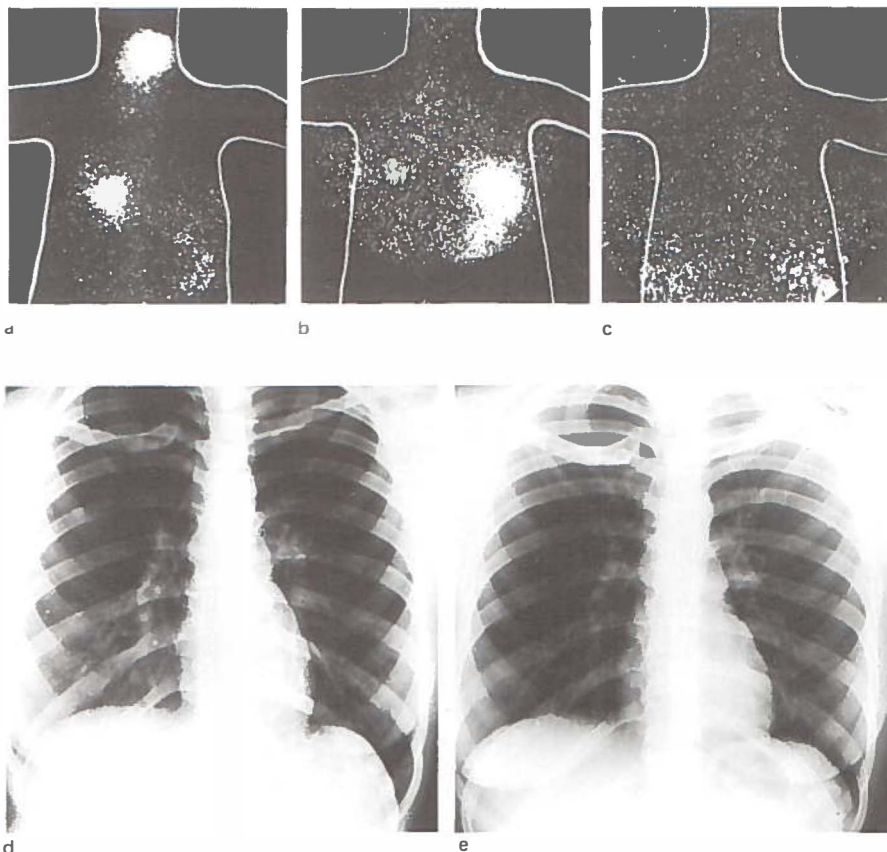
Tabel 24. Gegevens van de 29 patiënten met recidief of metastasen van functionerend carcinoom.

groep	geslacht	leeftijd	P.A. diagnose*	localisatie van de haard	aantal doses ¹³¹ I	totale dosis (mCi)	resultaat scintigram	klinisch	duur van de observatie periode na begin therapie met ¹³¹ I (jaren)
A	M	40	P	hals	2	300	neg.	goed	3
	V	30	P	hals	2	300	neg.	goed	2
	V	50	P	hals	2	300	neg.	goed	7
	M	61	P	hals	2	300	neg.	goed	11
	V	53	P	hals	2	300	neg.	goed	2
	V	55	P	hals	3	450	neg.	† ovarium ca.	1
	V	21	P	hals en longen	3	400	neg.	goed	3
	M	46	F	hals en longen	4	600	neg.	goed	7
	V	63	F	hals	3	450	neg.	goed	10
	M	62	F	hals	3	450	neg.	goed	2
	V	30	F	hals	3	450	neg.	goed	7
	M	37	F	hals	2	300	neg.	goed	4
	V	65	F	hals	3	450	neg.	goed	6
	M	53	F	hals	3	350	neg.	† long ca.	7
B	V	43	F	hals	8	1100	pos.	goed	7
	M	79	F	hals en ribben	6	820	pos.	† emphyseem	5
	V	53	F	hals, ribben en wervels	6	820	pos.	goed	7
	M	72	F	hals en longen	4	600	pos.	goed	2
	V	64	F	hals	4	600	pos.	goed	3
	M	72	F	hals en mediastinum	8	1050	pos.	goed	6
C	V	65	F	hals en longen	3	500	neg.	slecht	5
	V	44	P	hals	2	300	neg.	slecht	3
	V	69	P	hals en wervels	2	250	neg.	slecht	1
	V	50	P	hals en longen	3	400	neg.	† tgv. schildklier carcinoom	$\frac{1}{2}$
D	V	60	F	hals en longen	4	600	pos.	† "	2
	V	69	F	hals en longen	2	300	pos.	† "	$\frac{1}{2}$
	V	57	P	hals, longen en bekken	5	750	pos.	† "	2
	V	52	F	hals	2	300	pos.	† "	$\frac{1}{2}$
	V	75	P	hals en longen	2	300	pos.	† "	$\frac{1}{2}$

* P = papillair, F = folliculair.

In deze gevallen was geen gunstig resultaat van de therapie vast te stellen. Bezieet men het klinisch beloop en de prognose bij de patiënten in de vier groepen, dan zijn daarover de volgende uitspraken te doen.

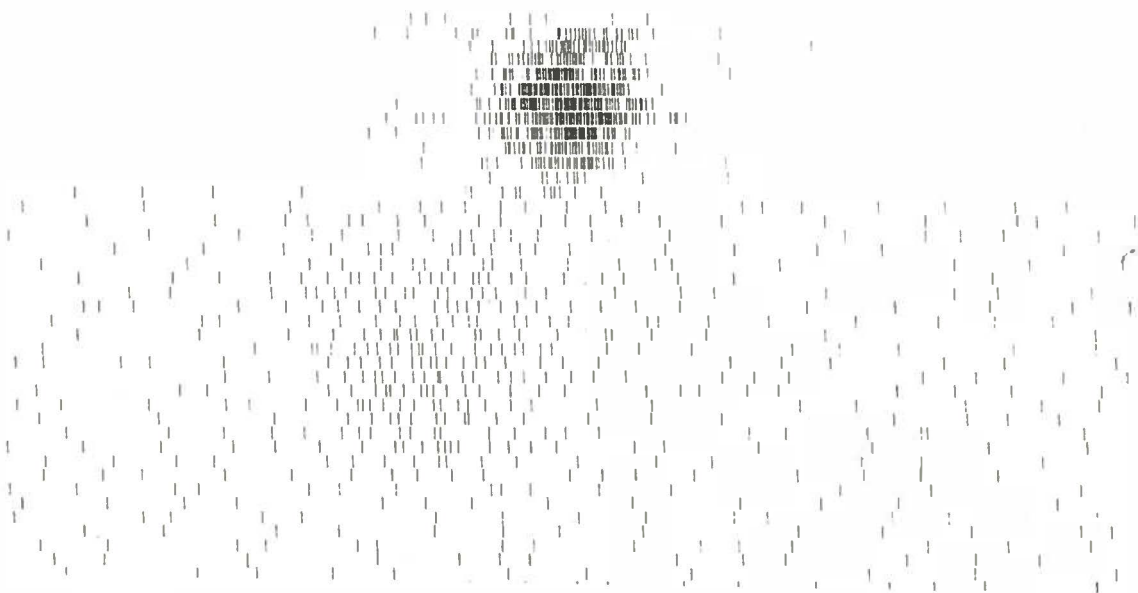
In groep A, waarin een gunstige reactie op de behandeling met ^{131}I kon worden vastgesteld, is geen van de patiënten overleden tengevolge van het schildkliercarcinoom. Eén patiënte overleed aan een ovariumcarcinoom met uitgebreide metastasering; bij obductie werden geen resten van het schildkliercarcinoom gevonden. Eén patiënt overleed tengevolge van een bronchuscarcinoom, zeven jaren na de behandeling van het schildkliercarcinoom. De overige patiënten verkeerden in een goede gezondheidstoestand. Er deden zich bij hen geen tekenen meer voor van recidief of metastasen.



Figuur 13.

Patiënte H. st. no. 93080 onderging elders in 1959 op 10-jarige leeftijd hemithyreoïdectomie wegens een zwelling in de schildklier. P.A.: papillair carcinoom met lymfekliermetastasen. Postoperatief recurrens parese. 1961 halsklierdissectie; 1964 haarden op de thoraxfoto verdacht voor metastasen. 1972: totale thyreoïdectomie waarbij weer papillair carcinoom in de schildklier werd gevonden met lymfekliermetastasen. Postoperatief hypoparathyreoïdie. Thoraxfoto: pathologische haarden rechts-onder (fig. 13d). Scintigrafie: ^{131}I -opnemend weef-

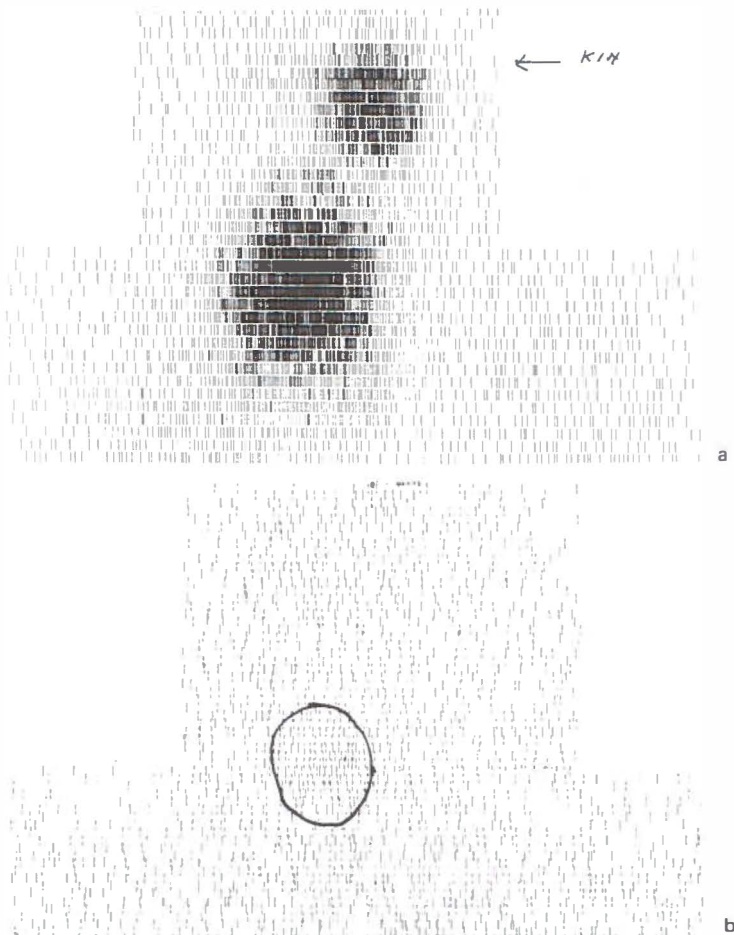
sel in de hals en de thorax rechts (fig. 13a). Therapie: 150 mCi ^{131}I (jan. 1972). In mei 1972: scintigrafie: verhoogde opname boven de rechter thoraxhelft (fig. 13b). Therapie: 150 mCi ^{131}I . In september 1972: scintigrafie negatief; afwijkingen op de thoraxfoto vrijwel verdwenen. Januari 1973: scintigrafie: geen abnormale haarden (fig. 13c), thoraxfoto niet meer afwijkend (fig. 13e). Sindsdien geen tekenen van recidief of metastasen.



Figuur 14.

Patiënt B. st. no. 24874 bleek in 1967 op 46-jarige leeftijd bij onderzoek op het consultatiebureau een afwijking aan de 5e rib te hebben. Er werd ribresectie verricht. P.A.: metastase van folliculair schildkliercarcinoom. In de schildklier was rechts-onder een kleine zwelling voelbaar, die op het scintigram een iets verminderde opname van radioactief jodium toonde. Er werd thyreoïdectomie verricht. P.A.: folliculair carcinoom. Postoperatief hypoparathyreoidie. Scintigrafie 2 weken na operatie: abnormale haarden met verhoogde activiteit in de schildklierstreek en rechts in de bovenste helft van de thorax (fig. 14). Gedurende $1\frac{1}{2}$ jaar met in totaal 600 mCi ^{131}I behandeld, daarna geen tekenen van recidief of metastasen.

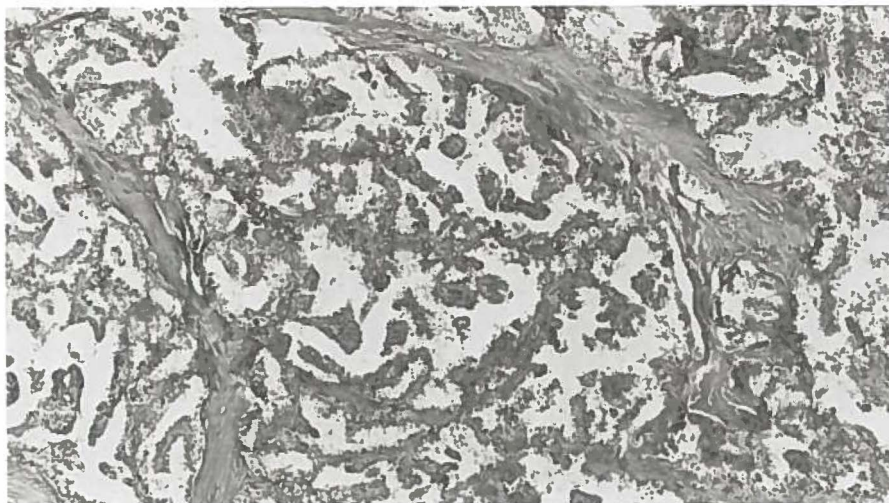
In de tweede groep (B) is het klinisch beloop eveneens gunstig geweest. Hoewel bij deze patiënten ondanks hoge doses ^{131}I geen uitschakeling van het functionerende carcinoom kon worden bereikt, is geen van de patiënten aan het schildkliercarcinoom overleden. Eén patiënt stierf op 83-jarige leeftijd tengevolge van een bronchusinfect bij emphyseem. De andere vijf patiënten verkeerden in een goede gezondheidstoestand.



Figuur 15.

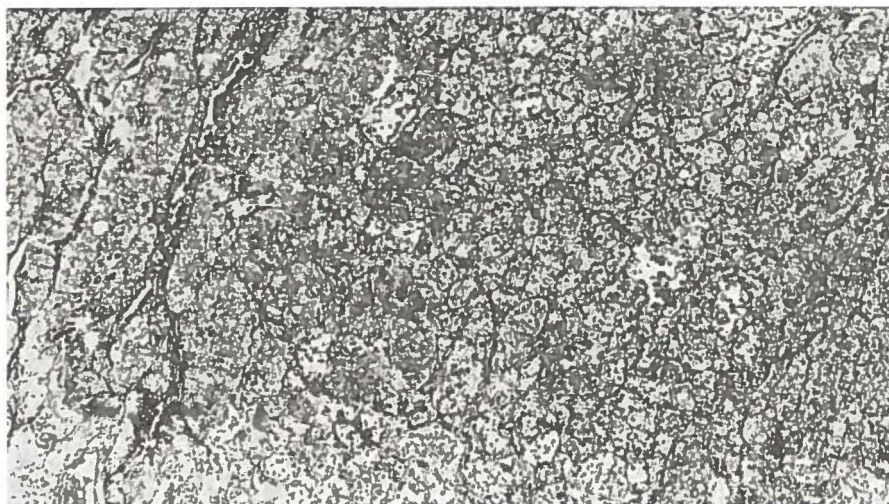
Patiënte B. st. no. 8368 onderging in 1943 op 18-jarige leeftijd een partiële thyreoïdectomie wegens papillair carcinoom. In 1950 en 1958 heroperaties wegens recidieven. In 1960 totale thyreoïdectomie met beiderzijds halskliertoilet. In 1967 recidief verwijderd. Postoperatief hypoparathyreoidie. Scintigrafie: haarden aan de hals en hoog-retrosternaal (fig. 15a). Therapie 150 mCi ^{131}I ; daarna van 1967 tot 1971 nog zeven maal met radioactief jodium behandeld (totale dosis 1100 mCi), waarbij desondanks steeds een gebied met verhoogde activiteit waarneembaar bleef (fig. 15b). Patiënte blijft in goede toestand en toont verder geen tekenen van metastasen of recidief.

De vier patiënten van groep C vertonen een ongunstige ontwikkeling van hun ziekte: één patiënte overleed binnen zes maanden tengevolge van haar schildkliercarcinoom, bij de drie andere patiënten zet de ontwikkeling van het carcinoom zich voort. Uiteraard is nadat de abnormale haardactiviteit op het scintigram niet meer aantoonbaar was, de therapie met radioactief jodium beëindigd. Wel is nog palliatieve röntgenbestraling toegepast.



Figuur 16a.

X56

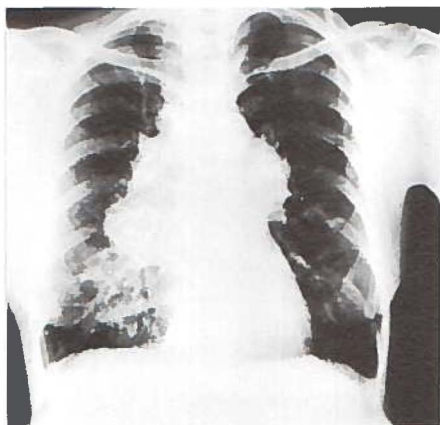


Figuur 16b.

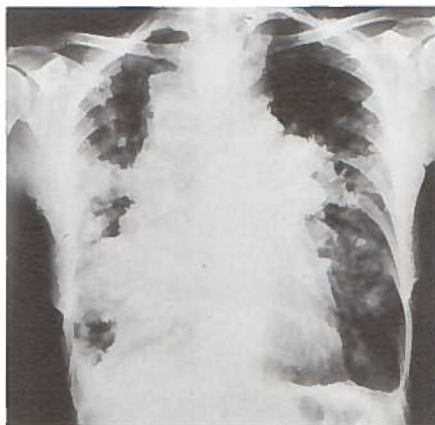
X56

Patiënte J. st. no. 75424 werd op 17-jarige leeftijd behandeld voor lymfekliertuberculose met röntgenstralen. In 1969 onderging zij elders op 64-jarige leeftijd een operatie wegens hyperparathyreoidie en een multinodulair struma. Verwijderd werd een bijschildklieradenoom en een gedeelte van de schildklier. P.A.: papillair carcinoom. Twee maanden later alhier totale thyreoïdectomie, waarbij weer papillair carcinoom werd gevonden (fig. 16a). Scintigrafie post-operatief: jodium-opnemend weefsel aan de hals. Therapie: 150 mCi ^{131}I . Drie maanden later bij scintigrafie nog geringe activiteit opname aan de hals. Therapie: 150 mCi ^{131}I . Daarna bij herhaling bij scintigrafie geen abnormale haarden met verhoogde activiteit vastgesteld. In 1972 tekenen van recidief aan de hals en van metastasen in de longen. Exploratie: tumor lokaal inoperabel. P.A.: het papillaire carcinoom heeft plaats gemaakt voor een lager gedifferentieerd type (fig. 16b). Enige palliatie met radiotherapie en methotrexaat.

Zeer ongunstig was het ziektebeloop bij de vijf patiënten in groep D, allen met een schildkliercarcinoom met uitgebreide doorgroei en metastasering. Binnen een half jaar tot twee jaren na het begin van de behandeling met radioactief jodium overleden deze patiënten. Het betreft hier zowel gevallen met papillair als met folliculair carcinoom.



Figuur 17a.



Figuur 17b.

Patiënte L. st. no. 68505 was in 1952 op 34-jarige leeftijd behandeld voor hyperthyreoidie met een thyreostaticum. In 1966 hard knobbelig struma, dat elders gedeeltelijk werd verwijderd. P.A.: folliculair carcinoom. Eén jaar later lymfekliermetastasen in de hals en pathologische hili op de thoraxfoto (fig. 17a). Totale thyreoïdectomie niet mogelijk wegens doorgroei in omgevende organen. Scintigrafie: verhoogde activiteit-opname aan de hals en boven de thorax. Therapie: 150 mCi ^{131}I . Geen effect van deze behandeling op de metastasen (fig. 17b). Patiënte overleed na enkele maanden.

4. Complicaties van de behandeling met ^{131}I

In de eerste twee dagen na de ablatiedosis hebben in totaal vier patiënten klachten gehad van een gezwollen gevoel in de schildklierstreek ten gevolge van de locale straling. De klachten duurden acht tot 20 uren en verdwenen spontaan, therapeutische maatregelen waren niet nodig.

Late complicaties in de zin van beenmergremming en leucaemie hebben zich niet voorgedaan. Ook in de groep patiënten die de hoogste doses ^{131}I kregen toegediend, is geen leucopenie of trombopenie geconstateerd. Bij de patiënten met longmetastasen die hoge doses radioactief jodium kregen, zijn geen aanwijzingen voor longfibrose gevonden. Alle vrouwelijke patiënten in de geslachtsrijpe leeftijd gebruikten gedurende vijf jaren contraceptiva. Eén patiënte werd gravida; de diagnostiek en de behandeling met radioactief jodium werd uitgesteld; zij beviel van een gezond kind. Over de nakomelingen van de mannelijke, met ^{131}I behandelde patiënten hebben wij geen gegevens.

5. De uitkomsten van de vijf jaar durende controleperiode

Na de operatie werden de patiënten gedurende vijf jaren regelmatig opgenomen voor onderzoek naar recidief of metastasen. De eerste twee jaren geschiedde dit driemaandelijks; vervolgens zesmaandelijks en daarna eenmaal per jaar. Afgezien van de eerste opname postoperatief, waarbij in vrijwel alle gevallen een afwijkend scintigram werd gevonden en behandeling met ^{131}I werd toegepast, zijn de 130 patiënten in totaal 708 maal opgenomen geweest voor periodieke herhaling van het onderzoek. Hierbij werd 60 maal (8,5%) een afwijkend scintigram gevonden. Dit heeft betrekking op de eerder vermelde 29 patiënten, die na operatie en na de ablatiedosis pathologische haardactiviteit vertoonden.

Na twee jaren controle hebben zich geen nieuwe ^{131}I -opnemende metastasen gemanifesteerd bij de 49 patiënten, die drie tot tien jaren vervolgd zijn. In alle gevallen is binnen $1\frac{1}{2}$ jaar na de operatie de pathologische haardactiviteit op het scintigram waargenomen.

6. Mortaliteit en prognose

Van de groep van 136 patiënten met functionerend carcinoom zijn zes patiënten tengevolge van deze aandoening overleden. Het betreft drie gevallen van papillair en drie gevallen van folliculair carcinoom. De sterfte tengevolge van functionerend carcinoom bedraagt 4%; de mortaliteit van het papillaire type bedraagt 4% en voor het folliculaire type 6%. Alle patiënten met papillair of folliculair carcinoom, die hieraan overleden, behoren tot de groep van de 29 patiënten met metastasen of recidief. De mortaliteit in deze groep bedraagt 21%. Van de 100 patiënten met functionerend schildkliercarcinoom, die na operatie en na ablatie met ^{131}I geen jodium-opnemende haarden bij scintigrafie hadden, is er geen tengevolge van het schildkliercarcinoom overleden.

Van de 54 patiënten die tenminste gedurende vijf jaren vervolgd zijn, is de vijfjaars-overleving 90%. Andere doodsoorzaken dan schildkliercarcinoom zijn hierin niet betrokken.

7. Bespreking

Voor het verkrijgen van betrouwbare gegevens over de betekenis van radioactief jodium bij de behandeling van de patiënten met functionerend schildkliercarcinoom is een klinisch prospectief onderzoek aangewezen, waarbij vergelijkbare groepen patiënten met en zonder radioactief jodium behandeld zijn en die langdurig werden vervolgd. In de literatuur zijn dergelijke onderzoeken niet bekend. Ook ons onderzoek voldoet niet aan deze eisen. Hiervoor zijn een aantal redenen aanwijsbaar.

Schildkliercarcinoom komt betrekkelijk zelden voor; de ervaring per centrum blijft daardoor beperkt en werkelijk vergelijkbare patiëntengroepen zijn moeilijk samen te stellen. Tenslotte is het klinisch beloop van de aandoening vaak zeer geprotra-

heerd; lange observatieperioden zijn nodig om een verantwoorde uitspraak te kunnen doen.

Nu is het alleen maar mogelijk om conclusies te trekken uit onderzoek bij gedeeltelijk vergelijkbare groepen van patiënten (219) en uit beschrijvingen van effecten van ^{131}I bij individuele patiënten (21, 22, 43, 161, 217, 286, 352, 405). Gunstige resultaten worden in een wisselend percentage gerapporteerd. Ook bij onze patiënten zijn onmiskenbare successen van de behandeling met radioactief jodium aanwijsbaar. De auteur met de grootste ervaring, Pochin (286), vermeldt een gunstig effect van de ^{131}I -toediening bij 60 patiënten met metastasen of recidief van papillair of folliculair carcinoom. Daarnaast zijn er in zijn serie patiënten die twee tot veertien jaren vervolgd zijn, 35 patiënten die overleden ten gevolge van hun schildkliercarcinoom. Hoewel opname van radioactief jodium in deze gevallen aangetoond was, had de behandeling geen succes. Bij 18 van de 35 overledenen was er geen effect aantoonbaar, bij acht patiënten ontwikkelde het carcinoom zich tot een anaplastisch type. Vijf patiënten overleden ten gevolge van een bloeding in de tumor en bij vier patiënten met uitgebreide skeletmetastasering noopte beenmergdepressie tot het staken van de behandeling met radioactief jodium. Tenslotte beschrijft Pochin (286) enkele gevallen met metastasen van folliculair carcinoom met een gunstig beloop, waarbij ondanks goede opname van ^{131}I en hoge therapeutische doses, geen uitschakeling van het maligne weefsel kon worden verkregen. De bevindingen bij onze 29 patiënten met metastasen of lokaal recidief van een functionerend carcinoom zijn hiermee vergelijkbaar. Voor beide groepen geldt dat in de helft van de gevallen met radioactief jodium een gunstig effect kan worden bereikt. In de overige gevallen is deze behandeling niet in staat het ziekteproces te beïnvloeden. Er kan dan sprake zijn van een functionerend carcinoom dat dedifferentieert. Meestal is echter geen verklaring te geven voor het ongunstige beloop. Factoren die mede bepalend zijn voor het klinisch beloop zijn: de leeftijd van de patiënt (geen van de patiënten, die op het tijdstip van de diagnose jonger dan 40 jaar waren, is aan de aandoening overleden) en de uitgebreidheid van het proces ten tijde van de diagnose.

Zeer hoge doses radioactief jodium zijn toegediend aan enkele patiënten waarbij lagere doses onvoldoende effect hadden; bij een totale dosis van meer dan 600 mCi is in onze serie geen therapeutische werking aantoonbaar. Beierwaltes (22) komt tot dezelfde conclusie.

Bij 14 van de 129 patiënten (11%) in onze serie is de behandeling met radioactief jodium objectief van therapeutische waarde geweest. Waarschijnlijk is deze schatting te laag: er wordt wel verondersteld dat ook bij de ablatiedosis reeds carcinoomweefsel dat in de schildklierrestanten na operatie is achtergebleven met succes met ^{131}I bestraald wordt (303). Vermoedelijk is de ^{131}I -therapie bij een groter aantal patiënten van belang geweest. In individuele gevallen is hierover echter geen zekerheid te krijgen.

Om de behandeling mogelijk te maken werden al onze patiënten chirurgisch (totale verwijdering van de schildklier) en met ^{131}I (ablatiedosis van 100 tot 150 mCi) behandeld. Aan deze vrij agressieve benadering van de patiënten met functionerend carcinoom, die ten doel heeft een therapeutische mogelijkheid met radioactief jodium achter de hand te houden, zijn de volgende bezwaren verbonden: de com-

plicaties van de totale thyreoïdectomie, de stralingsbelasting voor patiënt en omgeving ten gevolge van ^{131}I en de intensieve periodieke klinische controle gedurende vijf jaren.

De complicaties van de operatie zijn reeds besproken.

De ablatiedosis postoperatief levert aan de totale stralingsbelasting een belangrijke bijdrage, hoofdzakelijk om de volgende reden: in de eerste plaats komt elke patiënt met functionerend schildkliercarcinoom volgens het behandelingsprotocol voor de ablatiedosis in aanmerking. Er is dus een grote groep patiënten. In de tweede plaats omdat juist bij deze eerste dosis de stralingsbelasting per mCi ^{131}I toegediend relatief hoog is, zoals eerder vermeld.

De vijf jaren durende periode waarin alle patiënten volgens een schema regelmatig worden opgenomen, heeft slechts voor de patiënten met metastasen of recidief therapeutische waarde. In onze groep heeft, indien gedurende twee jaren geen tekenen van metastasen of recidief aangetoond zijn, zich een scintigrafisch herkenbaar opnieuw optreden van de aandoening niet voorgedaan.

Uit de literatuur en ook uit ons onderzoek blijkt de waarde van ^{131}I voor een aantal patiënten met functionerend schildkliercarcinoom. Om deze behandeling voor iedere patiënt zo nodig toe te kunnen passen blijft in alle gevallen een zo volledig mogelijke chirurgische verwijdering van de schildklier noodzakelijk, gevolgd door een ablatiedosis ^{131}I en periodiek onderzoek met een speurdosis radioactief jodium naar metastasen of recidief.

Op een aantal suggesties die beogen de ongewenste neveneffecten van dit beleid te verkleinen, zonder dat aan het principe afbreuk wordt gedaan, zal in hoofdstuk 4 nader worden ingegaan.

C. HET ANAPLASTISCHE SCHILDKLIERCARCINOOM

In de onderzoeksperiode zijn tien patiënten opgenomen geweest bij wie de diagnose anaplastisch carcinoom werd gesteld. Het betreft zes mannelijke en vier vrouwelijke patiënten. De leeftijd waarop de diagnose gesteld werd, varieerde van 40 tot 71 jaar, gemiddeld 61 jaar.

De anamnese was meestal vrij kort: in de loop van een maand tot een jaar werd een snel in grootte toenemende zwelling aan de hals merkbaar of deden zich tekenen voor van locale doorgroei, zoals heesheid, slikklachten en het ophoesten van bloederig sputum. Twee patiënten merkten in een reeds jaren bestaande vergrote schildklier, plotseling de groei op van een harde zwelling. Bij onderzoek werd een vast tot hard aanvoelende zwelling in de schildklier gevonden, in een aantal gevallen reeds met vergrote, vast aanvoelende lymfklieren aan de hals of met tekenen van metastasen elders.

De diagnose anaplastisch schildkliercarcinoom werd vermoed op grond van anamnestiche gegevens en de fysische bevindingen bij negen patiënten. Bij één patiënt kwam de diagnose aan het licht bij operatie voor een dysplastisch struma.

Het schildklierscintigram toonde bij acht patiënten een abnormaal beeld in de zin

van sterk verminderde opname in het gebied van de zwelling. Bij één patiënt was het scintigram niet afwijkend.

Ter bevestiging van de diagnose werd bij drie patiënten tijdens exploratie weefsel voor histologisch onderzoek verkregen. Bij drie andere patiënten werd de diagnose inoperabel anaplastisch carcinoom zeer waarschijnlijk geacht. Daarom werd bij hen de histologische diagnose gesteld door middel van een percutane naaldbiopsie. In de overige gevallen volgde de diagnose uit het onderzoek van het operatiepreparaat. Naast anaplastisch carcinoom werden bij twee patiënten velden met papillair carcinoom en bij één patiënt haarden met folliculair carcinoom gevonden.

Een overzicht van de behandeling is gegeven in tabel 25. Bij vijf patiënten is thyreoïdectomie verricht. Slechts bij één patiënte was het mogelijk de gehele schildklier te verwijderen. In de overige vier gevallen was er reeds ingroei van het carcinoom in de omgevende organen. Bij één patiënt bleek er na operatie een dubbelzijdige recurrens uitval en een permanente hypoparathyreoidie te bestaan. Röntgenbestraling, gecombineerd met het cytostaticum methotrexaat werd gegeven aan acht patiënten. In totaal werd een berekende tumordosis gegeven van 3600 tot 6000 rad. Met methotrexaat werd begonnen enkele dagen voordat een begin werd gemaakt met de radiotherapie. De dosering bedroeg 6 tot 8 mg per dag per os; nadat de röntgentherapie beëindigd was, werd de dosis gehalveerd voortgezet. Bij de drie patiënten bij wie naast het anaplastisch carcinoom ook papillaire of folliculaire componenten aanwezig waren, is bovendien behandeling met radioactief jodium gegeven. Tenslotte werd aan alle patiënten Thyranon^(R) voorgeschreven.

De mortaliteit ten gevolge van het anaplastisch carcinoom is hoog: één jaar na het stellen van de diagnose zijn vijf van de tien patiënten overleden, na twee jaar zeven van de tien. Eén patiënte overleed ten gevolge van een longembolus voordat met enige vorm van behandeling was begonnen. Bij drie patiënten is een gunstig effect van de behandeling aanwijsbaar: zij zijn respectievelijk 24, 26 en 32 maanden na het stellen van de diagnose in goede toestand, zonder tekenen van recidief of metastasen.

Bespreking

In tegenstelling tot het functionerend schildkliercarcinoom geeft het anaplastische type in korte tijd aanleiding tot klachten en verschijnselen. De fysische bevindingen waren bij negen van de tien patiënten karakteristiek: een snel groter wordende harde zwelling in de schildklier met locale metastasen en doorgroei in de omgevende organen. Ondanks dit kenmerkende beeld was het proces vrijwel steeds te ver voortgeschreden om nog een curatieve chirurgische ingreep te kunnen verrichten.

De percutane naaldbiopsie is niet vaak toegepast. Eerder kwam reeds ter sprake dat weefsel, op deze wijze verkregen, moeilijk te beoordelen is. Bovendien zijn er overwegende bezwaren tegen de naaldbiopsie indien het schildkliercarcinoom inoperabel geacht mag worden. Het anaplastisch carcinoom is vrijwel steeds inoperabel. Daarom werd bij verdenking hierop met de percutane naaldbiopsie snel en met weinig belasting voor de patiënt weefsel voor pathologisch-anatomisch onderzoek verkregen.

Tabel 25. Gegevens van de tien patiënten met anaplastisch schildkliercarcinoom.

geslacht	leeftijd	PA diagnose*	behandeling			beloop
			chirurgisch	radiotherapie	methotrexaat	
V	69	A	+	—	—	overleden na 4 maanden t.g.v. algemene metastasering
M	45	A + F	+	+	+	na 24 maanden in goede toestand
M	40	A	—	+	+	overleden na 3 maanden t.g.v. algemene metastasering
V	71	A	—	—	—	overleden na 3 weken t.g.v. longembolus. Obductie: uitgebreid carcinoom met doorgroei
M	68	A	—	+	+	overleden na 15 maanden t.g.v. metastasering
M	58	A	—	+	+	na 26 maanden in goede toestand
V	65	A + P	+	+	+	overleden na 22 maanden t.g.v. metastasering
M	67	A	—	+	+	na 32 maanden in goede toestand
M	58	A + P	+	+	+	overleden na 10 maanden t.g.v. algemene metastasering
V	71	A	+	+	+	overleden na 7 maanden t.g.v. lokaal recidief en metastasen

* A = anaplastisch, F = folliculair, P = papillair carcinoom

Bij drie patiënten zijn naast het anaplastisch carcinoom aanwijzingen voor folliculair en papillair carcinoom gevonden. Wychulis e.a. (442) beschrijven 16 patiënten met de combinatie van anaplastisch en papillair carcinoom. Bij drie van hen is goed gedocumenteerd dat een aanvankelijk papillair carcinoom overgaat in een type waarin anaplastische kenmerken domineren. Zij waren voor hun papillair carcinoom behandeld met röntgenbestraling; één patiënte kreeg bovendien radioactief jodium.

De levensverwachting van een patiënt met anaplastisch schildkliercarcinoom is zeer ongunstig. Woolner e.a. (436, 438) stelden in hun groep van 160 patiënten een overlevingspercentage na 1 jaar van 20% vast. Thomas e.a. (387) en Scott (328) komen tot ongeveer dezelfde resultaten. Patiënten met een anaplastisch carcinoom waarin ook papillaire of folliculaire velden voorkomen, hebben een prognose die even ongunstig is (442). Deze waarnemingen hebben alle betrekking op patiënten bij wie de behandeling meestal bestond uit operatie en röntgenbestraling. Een gunstig resultaat van de gecombineerde behandeling bestaande uit radiotherapie en methotrexaat is bij drie van de negen behandelde patiënten in onze serie waargenomen. In de literatuur zijn incidentele ervaringen van een gunstig effect van dergelijke combinaties beschreven (413).

D. HET MEDULLAIRE SCHILDKLIERCARCINOOM

Over enkele patiënten met medullair carcinoom is vanuit de Kliniek voor Inwendige Geneeskunde gepubliceerd door Vries (409, 410). Hij beschrijft drie families met respectievelijk vier, twee en vier patiënten lijdende aan medullair carcinoom. Bij zeven van hen werd bovendien een feochromocytoom vastgesteld. Vier van de tien patiënten overleden ten gevolge van uitgebreide metastasering van het medullaire carcinoom. In de onderzoeksperiode is bij nog negen patiënten de diagnose medullair carcinoom gesteld. Het betreft vijf geïsoleerde gevallen en vier leden van één familie. Bij geen van deze patiënten bestaat er, voorzover na te gaan, een familieband met de door Vries beschreven gevallen. Vier van de vijf geïsoleerde gevallen werden geopereerd wegens een zwelling in de schildklier. Bij de vijfde patiënt was een lymfkliermetastase het eerste symptoom en de indicatie voor de thyreoïdectomie. Bij geen van hen waren aanwijzingen gevonden voor de aanwezigheid van een feochromocytoom of een bijschildklieradenoom. Van de vier patiënten uit de familie bleken er twee een feochromocytoom te hebben: één geval dubbelzijdig en bij één patiënt éénzijdig. Drie patiënten hadden bijschildklieradenomen; één patiënt leed aan hardnekkige diarree, die na de thyreoïdectomie verdween.

De behandeling

In alle gevallen werd een thyreoïdectomie verricht in één of twee tempi. Bij de twee patiënten met feochromocytoom werd eerst deze tumor verwijderd, voordat de thyreoïdectomie werd uitgevoerd. Multicentrisch voorkomen van medullair carcinoom werd bij zeven van de negen patiënten aangetoond. De vele kleine, soms enkele millimeters grote hardjes waren in beide schildklierkwabben aanwezig. Bij

de twee patiënten die pre-operatief één duidelijk palpabele zwelling in de schildklier hadden en daarmee in overeenstemming één koude haard op het scintigram, was er sprake van één solitaire carcinoomhaard.

Lymfkliermetastasen in de hals werden bij de operatie aangetroffen en zo veel mogelijk verwijderd bij vier patiënten. Bij twee van hen werden na respectievelijk acht jaren en zes maanden opnieuw lymfkliermetastasen verwijderd.

De complicaties bij de negen patiënten zijn de volgende: twee gevallen van blijvende hypoparathyreoidie, bovendien werd bij één patiënte bewust de n.recurrens doorgesneden.

Postoperatief is bij de negen patiënten een scintigram gemaakt, waarbij in alle gevallen ^{131}I -opnemende haarden in de schildklierstreek werden gevonden. Daarom werd bij zeven patiënten een ablatiedosis van 100 tot 150 mCi ^{131}I gegeven. Bij herhaling van het scintigrafisch onderzoek enkele maanden later was er geen ^{131}I -opnemend weefsel meer aantoonbaar. Als substitutietherapie is daarna gebruikt Thyranon^(R). Bij geen van de patiënten is radiotherapie of behandeling met cytostatica toegepast.

De observatieperiode gerekend vanaf de operatie, varieert van drie maanden tot 12 jaren en bedraagt gemiddeld 3,3 jaren. Geen van de patiënten is overleden ten gevolge van het medullair carcinoom. Wel zijn er bij vier van hen klinische verschijnselen en/of verhoogde calcitoninespiegels, waarop in het nu volgende nader zal worden ingegaan, die wijzen op een recidief of metastasen.

De calcitoninespiegels

De basale waarden van de calcitoninespiegels in bloed voor en na de thyreoïdectomie zijn bepaald bij vijf patiënten. Van vier patiënten is alleen de concentratie na de operatie bekend. In figuur 18 zijn deze weergegeven. Eveneens bij vijf patiënten is één- of tweemaal een calciuminfusie gegeven. Hierbij werd gevonden dat reeds verhoogde calcitoninespiegels onder invloed van de calciumtoediening een sterke stijging toonden (figuur 19), maar ook een calcitoninespiegel die onder basale omstandigheden normaal is, kan na infusie met calcium tot pathologische waarden stijgen.

De hoogte van de calcitoninespiegel bij patiënten met medullair carcinoom toont een goede overeenkomst met de klinische toestand. Bij de vijf patiënten die pre-operatief onderzocht waren en die bij operatie een medullair carcinoom bleken te hebben, waren de calcitoninespiegels verhoogd. Deze waren eveneens verhoogd in die gevallen, waarbij na de operatie metastasen aanwezig waren. Zij waren normaal bij die patiënten, bij wie na de operatie geen aanwijzingen voor metastasen of recidief bestonden.

Bespreking

Het niet-familiaire medullaire carcinoom heeft weinig karakteristieke kenmerken. In het algemeen onderscheidt het zich niet van het papillaire of het folliculaire type wat betreft de klinische verschijnselen: een zwelling in de schildklier, die bij scintigrafie geen radioactief jodium opneemt, al of niet met lymfkliermetastasen. De diagnose zal dan ook vaak als toevallsbevinding gesteld worden. Dit hoeft geen bezwaar te zijn als de voor het functionerend carcinoom geldende chirurgische

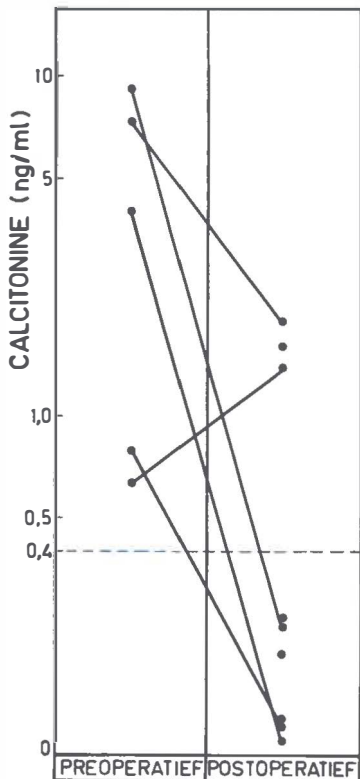


Fig. 18.

Figuur 18. Calcitonine-concentraties (ng/ml) in serum. Van vijf patiënten zijn de waarden van vóór de operatie (linker kolom) door een lijn verbonden met de waarden die na de operatie zijn gevonden (rechter kolom). Van de vier overige patiënten zijn alleen calcitonine spiegels post-operatief bekend. De stippellijn geeft de bovengrens van normaal aan.

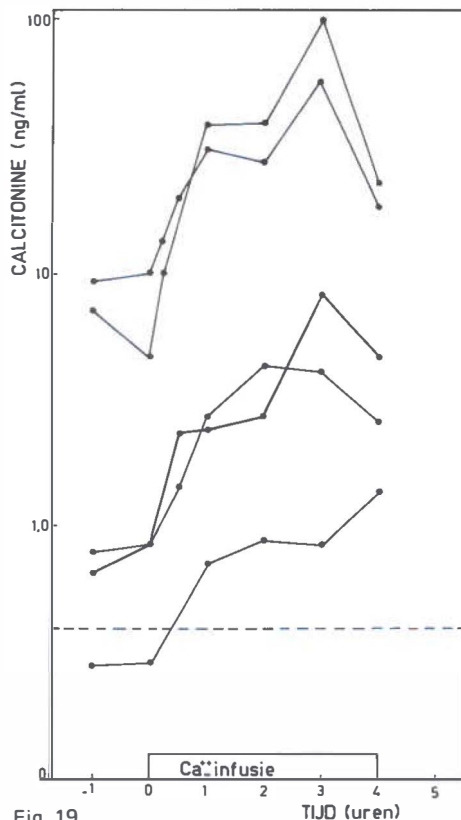


Fig. 19.

Figuur 19. Effect van calcium-infusie (15 mg/kg lichaamsgewicht, gedurende vier uren) op de calcitonine spiegels bij vijf patiënten met medullair carcinoom. De stippellijn geeft de bovengrens van normaal aan.

beleidslijn ook hier gevolgd wordt. Een thyreoïdectomie met zo nodig verwijdering van lymfkliermetastasen is de meest effectieve therapie. (17, 68, 178). Het argument voor de totale thyreoïdectomie bij medullair carcinoom is het veelvuldig multifocaal voorkomen in de schildklier. Ook bij onze patiënten was dat het geval. Indien als eerste verschijnsel een lymfkliermetastase wordt gevonden, dan is eveneens een totale thyreoïdectomie aangewezen, ook als er geen zwellingen in de schildklier palpabel zijn, zoals ook bleek bij één van onze patiënten.

De prognose van patiënten met medullair carcinoom wordt voor een belangrijk deel bepaald door het al dan niet aanwezig zijn van metastasen ten tijde van de operatie. In hoofdstuk I is hier reeds op ingegaan. Een vroegtijdige diagnose, die tot een gunstige prognose zal bijdragen, kan gesteld worden bij leden van families

met medullair carcinoom. Omdat het een dominante aandoening betreft met hoge penetratie kan het detectierendement groot zijn; bovendien is de parameter waarmee de screening verricht wordt, de calcitoninespiegel, een betrouwbare maat. Het onderzoek is weinig belastend, ook bij herhaling, en heeft in een aantal families geleid tot een vroegtijdige behandeling van patiënten met medullair carcinoom (58, 253). Aanbevolen wordt dit onderzoek jaarlijks te doen plaatsvinden en reeds op de kinderleeftijd te beginnen (96, 196, 379). In eerste instantie zal volstaan kunnen worden met bepaling van één calcitoninewaarde basaal; indien deze niet verhoogd is, dient herhaling plaats te vinden na stimulatie. In ons onderzoek werd hiervoor gebruik gemaakt van een calciuminfusie gedurende vier uren. De calciumwaarden in het bloed stegen hierbij tot 14,5 mg/100 ml. Waarschijnlijk is deze test even betrouwbaar als slechts één of twee uren geïnfundeerd wordt, omdat daarna geen verdere belangrijke stijging van de calcitoninespiegels bij onze patiënten en ook niet in de literatuur (172, 246) is waargenomen. Een korte calciuminfusietest is daarom aanbevolen (275). Nog eenvoudiger en waarschijnlijk gevoeliger is de stimulerings-test met pentagastrine. Na intraveneuze toediening van 0,5 µg/kg lichaamsgewicht wordt na twee minuten een duidelijke stijging van de calcitoninespiegel gevonden (172). In hoofdstuk 4 worden enkele eigen ervaringen hiermee besproken. Enkele zeldzame andere aandoeningen, die evenals medullair carcinoom aanleiding kunnen geven tot verhoogde calcitoninespiegels, zijn genoemd in hoofdstuk 1.

Samen met de screening op medullair carcinoom in belaste families dient ook regelmatig onderzoek plaats te vinden naar de aanwezigheid van feochromocytoom en hyperparathyreoïdie. Is de diagnose medullair carcinoom gesteld, dan is het noodzakelijk vóór de operatie een feochromocytoom uit te sluiten. Wordt dit gevonden, dan is in eerste instantie operatieve behandeling van het feochromocytoom, dat in familiale gevallen meestal tweezijdig is, aangewezen.

Een vroegtijdige diagnose van medullair carcinoom is van belang, omdat alleen chirurgische behandeling curatief kan zijn en dan alleen in het stadium waarin nog geen metastasering is opgetreden.

Van uitwendige röntgenbestraling zijn geen curatieve, alleen palliatieve resultaten bekend (178). In hoeverre ablatie met radioactief jodium van het na thyreoïdectomie achtergebleven schildklierweefsel zinvol is ter voorkoming van een opnieuw ontstaan van medullair carcinoom uit (hyperplastische) C-cellen is niet bekend. In verband met deze mogelijkheid kregen zeven van onze patiënten een ablatiedosis toegediend.

Van de behandeling van recidief of metastasen met ^{131}I is geen gunstig effect te verwachten. Jodium wordt niet door de C-cellen opgenomen. Door sommige auteurs is wel ^{131}I toegepast (178, 303), hierbij stelt men zich voor dat in omgevend normaal schildklierweefsel opgenomen ^{131}I ook een effect op de nabij gelegen maligne C-cellen zou hebben. Afgezien van de vraag of deze afstand door de beta-straling wordt afgelegd, zal het slechts mogelijk zijn niet meer dan één dosis ^{131}I te geven, omdat daarna het normale schildklierweefsel gedestruëerd is. Bovendien is gemetastaseerd medullair carcinoom niet vergezeld van normaal schildklierweefsel, zodat daarbij zeker geen gebruik van radioactief jodium voor diagnostiek en therapie kan worden gemaakt.

De spiegel van thyreotroop hormoon (TSH) bij patiënten met schildkliercarcinoom onder verschillende omstandigheden

3

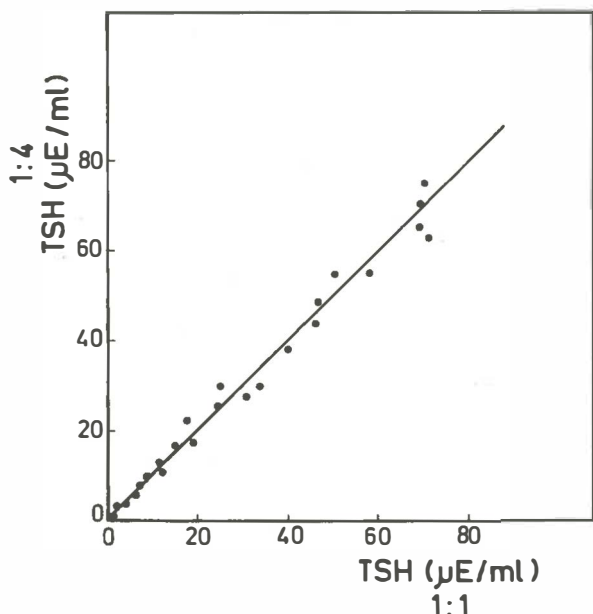
1. INLEIDING

De hoogte van de TSH-spiegel in het bloed is van betekenis zowel voor de diagnostiek als voor de behandeling van patiënten met schildkliercarcinoom. Zo kan een verhoogde TSH-concentratie een reeds aanwezig schildkliercarcinoom in omvang doen toenemen en een verlaging van deze spiegel de verdere groei van functionerend schildkliercarcinoom remmen (71, 73, 256). Alleen in het dier-experiment is tot nu toe aangetoond dat een hoge TSH-spiegel een rol kan spelen bij het ontstaan van schildkliercarcinomen (94). Op grond van deze waarnemingen is het van belang dat bij de behandeling van functionerende schildkliercarcinomen de concentratie van TSH in het bloed zo laag mogelijk is. Voor de diagnostiek van functionerende schildkliercarcinoommetastasen met behulp van een speurdosis radioactief jodium is het daarentegen vereist dat de TSH-spiegel zo hoog mogelijk is. Dit laatste kan bereikt worden door de schildklierhormoon medicatie tijdig te staken. De hypofyse reageert daarop met een verhoogde afgifte van thyreotroop hormoon. De kortere werkingsduur van het trijodothyronine (T_3) maakt dat de behandeling met T_3 de voorkeur verdient boven die met thyroxine bevattende preparaten. Hierdoor is het mogelijk het staken van de medicatie, als voorbereiding voor de scintigrafie met ^{131}I , aanzienlijk te bekorten, terwijl er toch een duidelijke stijging van de TSH-spiegel optreedt. Omgekeerd leidt hervatting van de T_3 -medicatie snel tot een daling van de TSH-spiegel. Een gebruikelijke T_3 -dosering, waarmee een effectieve TSH-suppressie kan worden verkregen is voor volwassenen 100 μg per dag (69). In sommige gevallen werd in verband met het lichaamsgewicht of cardiale intolerantie 75 μg per dag gegeven.

Er is nog weinig bekend over het gedrag van de TSH-spiegel tijdens en na staken van de trijodothyronine-medicatie bij patiënten met schildkliercarcinoom. Het beschikbaar komen van een TSH-bepaling bood de mogelijkheid hiernaar onderzoek te verrichten.

2. METHODEN

Voor de bepaling van TSH in serum is gebruik gemaakt van een 'double antibody radioimmunoassay', zoals beschreven door Sluiter e.a. (347). Hierbij wordt als tweede antilichaam toegepast een van schapen afkomstig anti-konijnen-gammaglobuline dat aan cellulose gekoppeld is. Verschillen in niet-specifieke eiwitinteracties tussen serummonsters en de standaard-TSH-oplossingen worden gecorrigeerd door toevoeging van gezuiverd rundergammaglobuline aan de standaardoplossingen. Het

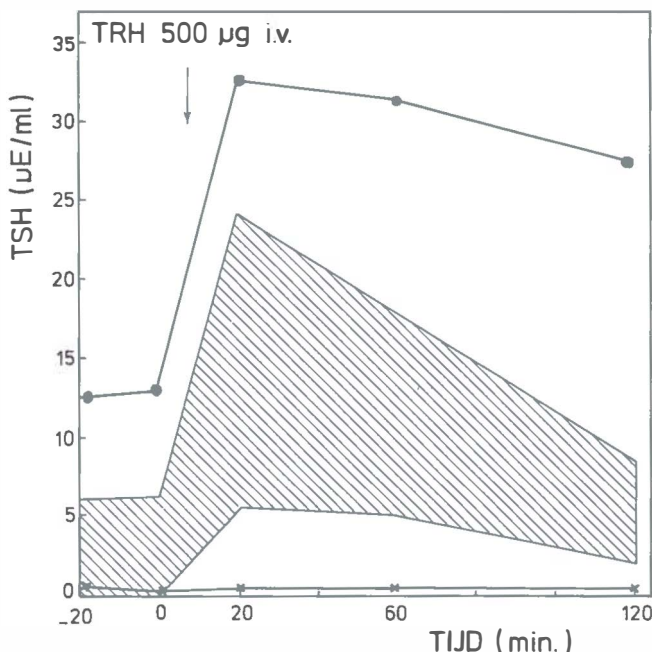


Figuur 20. TSH-concentraties in 24 sera, bepaald volgens de standaardmethode (horizontale as) en bepaald na 1 : 4 verdunning met runder-gammaglobuline (verticale as).

gekozen bereik van deze bepaling is 0–100 $\mu\text{E/ml}$ serum. Bij te verwachten hoge TSH-concentraties werd deze rundergammaglobuline oplossing voor een 1 : 4 verdunning van de serummonsters gebruikt. De betrouwbaarheid van de TSH-bepaling wordt door deze verdunning niet nadelig beïnvloed: in figuur 20 zijn weergegeven de TSH-concentraties van 24 sera, bepaald volgens de standaardmethode (horizontale as) en bepaald na 1 : 4 verdunning met rundergammaglobuline (verticale as). Bij gezonde volwassenen werd een gemiddelde TSH-spiegel van 2,0 $\mu\text{E/ml}$ (SD 1,53 $\mu\text{E/ml}$) gevonden. De normale waarden voor TSH liggen tussen < 0,5 en 6,5 $\mu\text{E/ml}$ en zijn overeenkomstig de in de literatuur vermelde waarden (5, 149, 175).

Bij een aantal onderzoeken is gebruik gemaakt van synthetisch TRH* (pyroglutamyl-histidyl-prolinamide). TRH (thyrotropin-releasing hormone) is een stof afkomstig uit de hypothalamus, die een stimulerend effect heeft op de afgifte van TSH door de hypofyse (114, 174). Intraveneuze injectie van synthetisch TRH veroorzaakt bij gezonden een snelle stijging van de TSH-spiegel. Na 20 tot 30 minuten wordt het maximum bereikt; binnen twee uren is de spiegel tot de uitgangswaarde gedaald (114). Er bestaat een rechtlijnig verband tussen de hoogte van de TSH-stijging en de toegediende dosis TRH tot ongeveer 500 μg (356). Hogere doses leiden niet tot een sterkere TSH-afgifte. In dit onderzoek is TRH gegeven in een dosis van 500 μg . De stof werd opgelost in 1 ml aqua destillata, intraveneus geïnjecteerd in 30 seconden. De patiënten waren nuchter en verkeerden in rust gedurende de gehele proef.

* Synthetisch TRH werd beschikbaar gesteld door W. van Rijn, arts, Hoechst, Holland.



Figuur 21. TSH-reactie op i.v. toediening van 500 µg TRH. Normaal-waarden van 23 gezonden liggen in het gearceerde gebied.

typische curve van een patiënt met primaire hypothyreoidie: —●—

typische curve bij een patiënt met hyperthyreoidie: —○—

In figuur 21 zijn enkele TSH-reacties op intraveneuze toediening van 500 µg TRH schematisch weergegeven. Tijdens hypothyreoidie, een toestand die de situatie benadert van de patiënt met schildkliercarcinoom na thyreoïdectomie en zonder schildklierhormoon substitutie, is de TSH-spiegel verhoogd. Na TRH-toediening stijgt de TSH spiegel verder. Bij hyperthyreoidie, maar ook bij autonome schildklierfunctie terwijl de patiënt euthyreoid is, is TRH niet in staat de TSH-spiegel te verhogen. Een zelfde gedrag van TSH is te verwachten bij de patiënt, die na thyreoïdectomie, een volledige substitutie dosis van een schildklierhormoon preparaat gebruikt.

De bepaling van het thyroxine gehalte in serum werd verricht met een competitive eiwitbindingsanalyse (T4-CPB), waarbij de totale hoeveelheid thyroxine bepaald wordt. De uitvoering geschiedde volgens de Tetrasorb^(R) methode. Bij een normaal gehalte aan TBG (thyroxine-bindend-globuline) liggen de normale waarden tussen 6,0 en 12,5 µg/100 ml.

De mate waarin schildklierhormoon aan TBG gebonden is, is bepaald met een T₃-harsopname test (RT₃U); gebruikt werd de Triosorb^(R) methode. Normale waarden bevinden zich tussen 23% en 37%, indien het TBG gehalte normaal is.

Combinatie van de T₄ waarden en de T₃-harsopname schakelt de invloed van de variaties in de TBG concentratie uit en levert de vrije thyroxine index: FTI. De FTI is een maat voor de hoeveelheid vrij — en daardoor effectief — T₄ (60, 209).

De berekening geschiedt als volgt: Triosorb^(R) waarde x Tetrasorb^(R) waarde x 0,01. Normale waarden liggen tussen 1,4 en 4,6.

Voor statistische bewerkingen werden van de TSH-spiegels gemiddelden, standaardafwijkingen (SD) en standaardafwijkingen van het gemiddelde (SEM) berekend. Ter beoordeling van een verschil tussen twee gemiddelden werd de Student's t-test toegepast. Bij vergelijking van gepaarde waarnemingen is een verdelingsvrije toets (Wilcoxon) gebruikt. Van een significant verschil wordt gesproken indien de kans dat dit verschil, tweezijdig getoetst, op toeval berust, kleiner dan 5% is. Een correlatiecoëfficiënt is berekend voor de relatie tussen de hoogte van de TSH-spiegel en de leeftijd. Voor het verband tussen het suppresserende effect van T₃ op de TSH-afgifte en de tijd gedurende welke de T₃-toediening is gestaakt, werd een regressielijn en een correlatiecoëfficiënt berekend.

3. RESULTATEN

A. DE TSH-SPIEGEL BIJ NIET GEOPEREERDE PATIENTEN MET SCHILDKLIERCARCINOOM

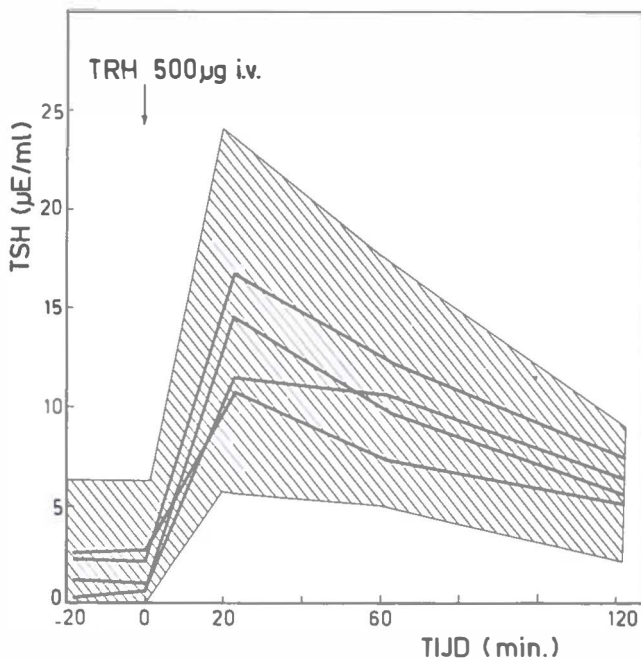
Door enkele onderzoekers is een verhoogde concentratie van TSH gevonden in het serum van patiënten met schildkliercarcinoom, voordat behandeling was ingesteld (158, 220, 221, 401). Wij bepaalden de TSH-spiegel bij zes patiënten met naderhand geverifieerd schildkliercarcinoom. Enkele gegevens zijn vermeld in tabel 26.

Tabel 26. Gegevens over de schildklierfunctie en de TSH-spiegel bij zes patiënten met onbehandeld schildkliercarcinoom.

patiënt	geslacht	type carcinoom	T ₃ -harsuptake %	Thyroxine μg/100 ml	TSH μE/ml
1	v	papillair	29,2	7,8	1,8
2	m	folliculair	31,4	10,1	0,6
3	v	papillair	16,8	13,8	2,3
4	v	papillair	32,0	9,9	< 0,5
5	v	folliculair	28,8	9,1	< 0,5
6	m	medullair	30,9	8,7	3,1

De schildklierfunctie van alle patiënten was normaal. Patiënte no. 3 gebruikte een oraal contraceptivum; de vrije thyroxine index was normaal: 2,3. De TSH-waarden waren niet verhoogd, maar liggen geheel in het normale gebied.

Bij vier van de zes patiënten (no. 2, 3, 4 en 6) werd het verloop van de TSH-spiegel nagegaan na toediening van synthetisch TRH. Bloedmonsters werden afgenomen op de tijdstippen -20, 0, 20, 60 en 120 minuten. Deze TSH-waarden zijn vergeleken met de uitkomsten van de test verricht bij 23 gezonde volwassenen. De resultaten zijn weergegeven in figuur 22. Het gearceerde gedeelte geeft aan het gebied waarbinnen de TSH-waarden van de controlegroep zich bevinden. Deze waarden zijn in overeenstemming met de gegevens uit de literatuur (107, 114, 174). De reactie van TSH na TRH-toediening aan de vier patiënten met onbehandeld schildkliercarcinoom, valt geheel binnen het normale gebied.



Figuur 22. Reactie van TSH op TRH-toediening (500 μg i.v.) bij vier patiënten met onbehandeld schildkliercarcinoom. Het gearceerde gebied geeft het terrein aan waarbinnen de TSH-reactie op TRH bij 23 normale volwassenen ligt.

B. TSH-CONCENTRATIES BIJ PATIENTEN MET SCHILDKLIERCARCINOOM TIJDENS BEHANDELING MET TRIJODOTHYRONINE

Het doel van de trijodothyronine medicatie bij patiënten met schildkliercarcinoom is een toestand van euthyreoidie te bereiken met een zo laag mogelijke TSH-spiegel. Om het effect van trijodothyronine op het TSH-gehalte in serum te meten werd bij 58 patiënten die met T_3 werden behandeld, één of enkele malen de TSH-concentratie bepaald. Het bloedmonster werd afgenomen nadat de patiënten ten minste één maand hun medicatie hadden gebruikt.

Bij 52 van de 58 patiënten bleek de TSH-spiegel normaal te zijn. Bij zes werd een verhoogde waarde gevonden. Dit berustte in vijf gevallen op een blijkbaar onvoldoende dosering van trijodothyronine. Bij één patiënt werd bewust niet naar een optimale suppressie gestreefd in verband met angina pectoris. In één geval betrof het een patiënt met een lichaamsgewicht van 85 kg, die na verhogen van de dosis van 100 naar 125 μg T_3 per dag, wel een normale TSH-spiegel kreeg. Correctie van de te lage T_3 -dosering leidde bij de overige 4 patiënten eveneens tot normale TSH-waarden (tabel 27).

Bij de 52 schildklierloze patiënten, behandeld met T_3 , met een normale TSH-spiegel, waren er vijf, allen vrouwen, die dit reeds met een dosis van 3 maal daags

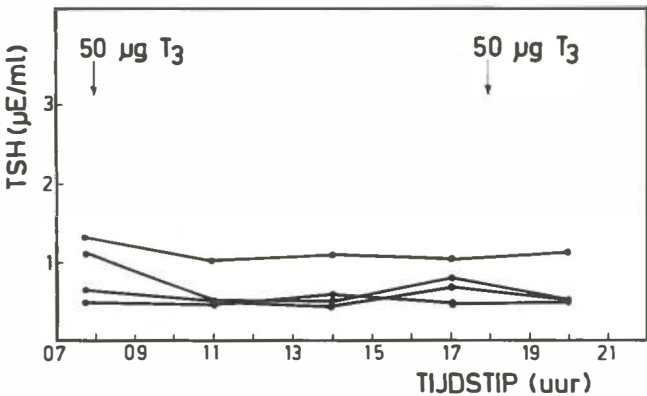
Tabel 27. T₃-dosering en TSH-spiegels van zes patiënten die tijdens T₃-medicatie een verhoogde TSH-spiegel hadden.

patiënt	dosering T ₃ (µg/dag)	TSH-spiegel (µE/ml)	gecorrigeerde dosis T ₃ (µg/dag)	TSH-spiegel na correctie T ₃ -dosis (µE/ml)
1	75	15,5	100	2,1
2	75	23	100	2,0
3	75	25	100	2,5
4	75	58	100	0,8
5	50	36	—	—
6	100	11,5	125	1,0

25 µg trijodothyronine bereikten. Zij hadden een lichaamsgewicht tussen 41 en 58 kg.

Eén dosis trijodothyronine per os geeft gedurende twee tot vijf uren na de inname een sterke stijging van de T₃-spiegel in serum (377). Juist in deze periode zijn de bloedmonsters bij de 58 patiënten afgenomen. De mogelijkheid dat de TSH-suppressie alleen gedurende dit tijdsbestek zou optreden was niet uitgesloten. Om na te gaan of buiten de enkele uren na het innemen van T₃ de TSH-spiegel stijgt, werd bij vijf patiënten om de drie uren een bloedmonster afgenomen voor bepaling van de TSH-concentratie. De patiënten gebruikten allen 100 µg T₃ per dag, gegeven in 2 doses van 50 µg op de tijdstippen 8 en 18 uur. De resultaten zijn weergegeven in figuur 23. Bij deze patiënten blijkt gedurende de gehele dag de TSH-spiegel niet verhoogd te zijn.

Vervolgens werd nagegaan in hoeverre toediening van synthetisch TRH de TSH-suppressie onder invloed van T₃ zou kunnen doorbreken. Daartoe werd bij 4 patiënten 's ochtends tussen 8 en 9 uur 500 µg TRH intraveneus geïnjecteerd. De laatste T₃-dosis was de avond tevoren omstreeks 18 uur toegediend, dus 14 uren voordat de TRH-injectie gegeven werd. Aangenomen kan worden dat op het moment van de proef de TSH-suppressie door T₃ het geringst is. De resultaten zijn



Figuur 23. Verloop van de TSH-spiegel bij vier patiënten gedurende de dag, tijdens gebruik van twee maal daags 50 µg T₃.

vermeld in tabel 28. De TSH-spiegel stijgt niet onder invloed van TRH, dit wijst op een volledige suppressie van de TSH-afgifte, ook 14 uren na de laatste gift T_3 .

Tabel 28. TSH-reactie op TRH-toediening bij vier patiënten, tijdens gebruik van T_3 .

patiënt	dosering T_3 (μ g/dag)	TSH (μ E/ml)			
		0'	20'	60'	120'
1	100	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
2	100	< 0,5	1,0	0,8	< 0,5
3	75	2,4	1,6	2,0	2,1
4	100	2,1	2,2	2,6	2,2

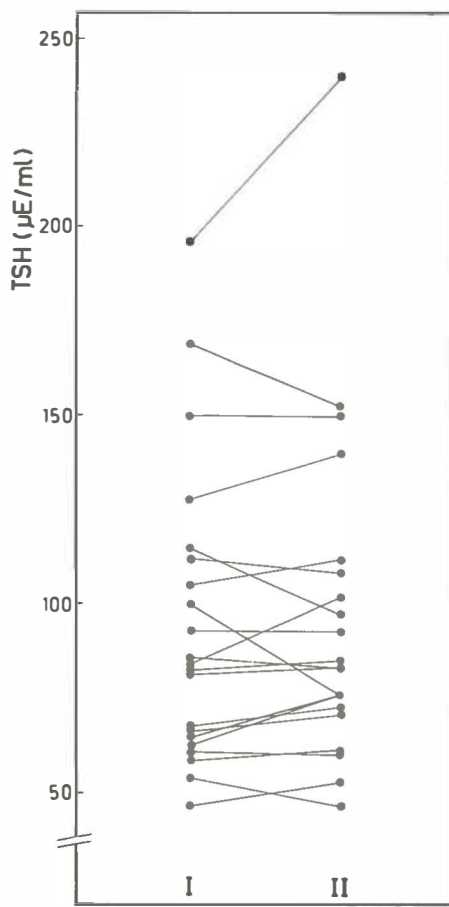
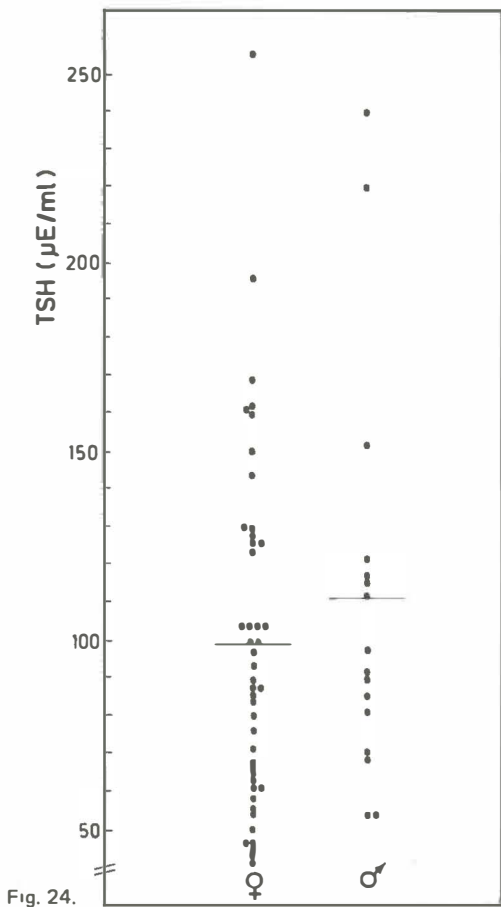
C. TSH-WAARDEN NA THYREOIDECTOMIE EN NA STAKEN VAN DE TRIJODOTHYRONINE MEDICATIE.

Wanneer de behandeling met T_3 wordt onderbroken, kan een stijging van de TSH-spiegel verwacht worden bij afwezigheid van voldoende functionerend schildklierweefsel (266).

Bij 61 patiënten met schildkliercarcinoom werd nadat zij gedurende 14 dagen geen T_3 hadden gebruikt het TSH-gehalte in bloed bepaald. Bij geen van deze patiënten bleek bij scintigrafie met 1 mCi 131 I-Nal functionerend schildklierweefsel aantoonbaar te zijn.

De gevonden TSH-spiegels zijn weergegeven in fig. 24. De gemiddelde TSH-waarde bij de 45 vrouwelijke patiënten (99 μ E/ml) is statistisch niet verschillend van die bij de 16 mannelijke patiënten (111 μ E/ml). Er is geen relatie tussen de leeftijd van de patiënt en de hoogte van de TSH-spiegel (voor vrouwelijke patiënten: $r = 0,064$; voor de mannelijke patiënten $r = 0,11$). Opvallend is de grote spreiding van de TSH-waarden binnen de groep van de 61 onderzochte patiënten. Daarom werd bij 21 van hen na 6 maanden wederom de TSH-spiegel bepaald, nadat opnieuw 14 dagen tevoren de toediening van trijodothyronine gestaakt was (fig. 25). Per patiënt beschouwd lagen de eerste en de tweede waarde van de TSH-concentratie opvallend dicht bij elkaar. Bij toetsing als gepaarde waarnemingen blijkt er geen significant verschil te zijn tussen de eerste en de tweede TSH-bepaling. Een trend in de verschillen van elk paar waarnemingen is niet aantoonbaar. Wordt van elke patiënt de eerste en de tweede waarde vergeleken, dan blijkt dat in 20 van de 21 gevallen de tweede TSH-spiegel ligt binnen het gebied van de eerste waarde plus of min 10%, dat wil zeggen binnen het spreidingsgebied van de bepaling.

Om de vraag te kunnen beantwoorden of na de veertien dagen durende periode waarin T_3 gestaakt wordt nog een verdere TSH-stijging optreedt, is bij acht patiënten drie weken achtereen het verloop van de TSH-concentratie nagegaan. Zij hadden blijkens scintigrafisch onderzoek geen functionerend schildklierweefsel meer. Bloed werd afgenomen op de dag waarop de T_3 -toediening onderbroken werd, daarna opnieuw op de 7e, de 10e, de 14e, de 17e en de 21e dag. In tabel 29 zijn de

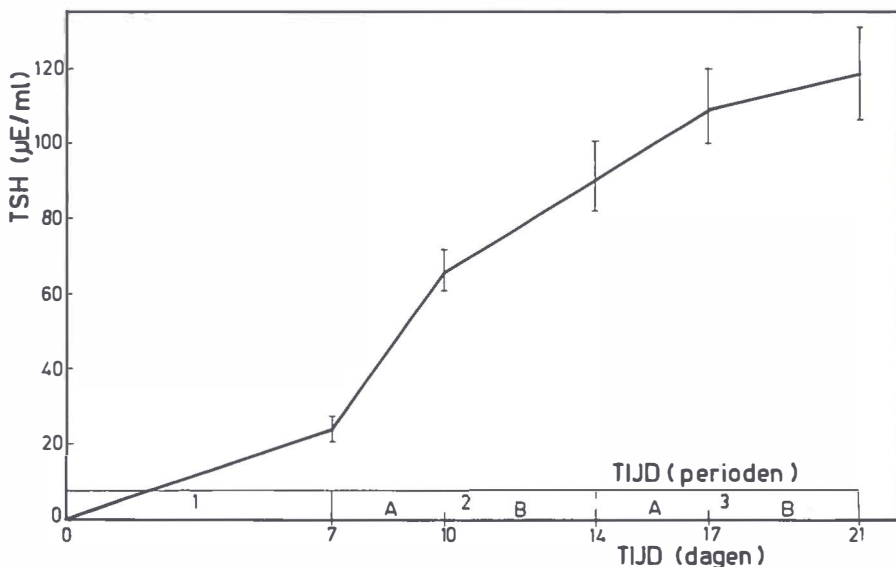


Figuur 24. TSH-spiegels van 45 vrouwelijke (linker kolom) en 16 mannelijke patiënten (rechter kolom), 14 dagen na staken van de T_3 . De horizontale lijn geeft de gemiddelden aan.

Figuur 25. TSH-spiegels van 21 patiënten, 14 dagen na staken van T_3 . Van elke patiënt zijn twee waarden (I en II), verkregen met een interval van zes maanden, door een lijn met elkaar verbonden.

Tabel 29. TSH-spiegels gedurende drie weken na staken van T_3 bij acht patiënten. Bloedmonsters werden afgenomen op de dag van het staken van de T_3 en vervolgens 7, 10, 14, 17 en 21 dagen later.

patient	TSH (μ E/ml)					
	0 d	7 d	10 d	14 d	17 d	21 d
1	0,7	19,1	93	112	123	150
2	< 0,5	30	78	131	158	144
3	0,9	35	72	106	123	129
4	0,6	30	66	99	114	137
5	< 0,5	28	49	65	76	68
6	0,8	23	68	91	121	120
7	< 0,5	8,7	55	47	59	62
8	1,3	21	49	78	113	144



Figuur 26. Gemiddelde TSH-waarden (\pm SEM) van acht patiënten gedurende drie weken na staken van de T_3 -toediening.

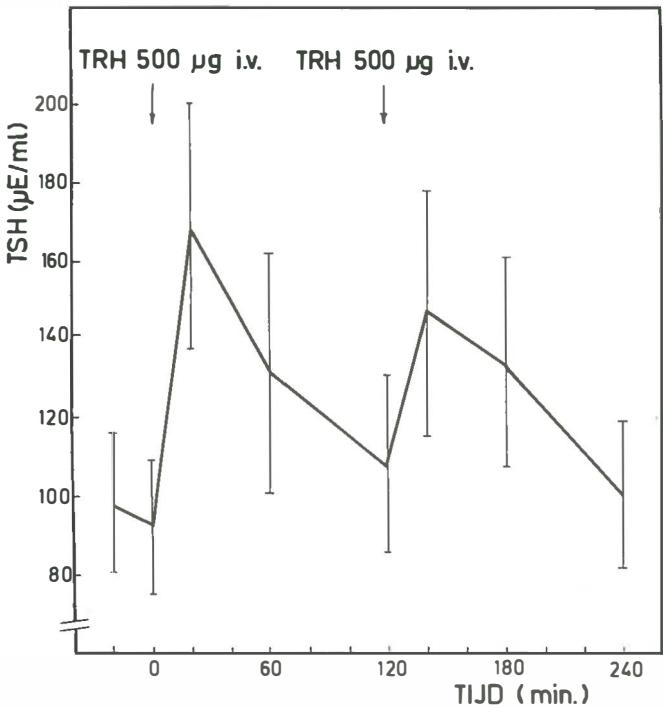
gevonden TSH-waarden op de verschillende dagen vermeld. In figuur 26 is het gemiddelde van de TSH-waarden van de acht patiënten in het verloop van 21 dagen weergegeven. De sterkste stijging van de TSH-spiegel treedt op tussen de 7e en de 17e dag. Na de 14e dag gaat de stijging onverminderd voort. In de eerste week is de stijging van de TSH-spiegel minder uitgesproken. Na de 17e dag vertoont de groep geen verdere stijging. Beschouwt men de stijging van de TSH-spiegel per periode (1, 2A, 2B, 3A, 3B) dan blijkt dat de stijging in periode 2A, 2B en 3A significant groter is dan in periode 1. In periode 3B treedt geen stijging meer op.

Exogeen TRH geeft bij patiënten met een hoge TSH-spiegel ten gevolge van primaire hypothyreoidie een sterke verdere stijging van de TSH-concentratie (114). Dit hormoon zou daarom wellicht toegepast kunnen worden om bij patiënten met functionerend schildkliercarcinoom snel een verhoogde TSH-spiegel te bewerkstelligen. Dit werd nagegaan bij 11 patiënten, die gedurende 14 dagen de T_3 -toediening gestaakt hadden. Bij geen van hen was met scintigrafie schildklierweefsel aantoonbaar. Synthetisch TRH, 500 μ g, werd intraveneus toegediend op 0 en 120 minuten. Bloedmonsters werden afgenomen op de volgende tijdstippen: -20 min., 0 minuten (vlak voor de eerste TRH injectie), vervolgens op 20, 60 en 120 minuten (vlak voor de tweede injectie) en daarna op 140, 180 en 240 minuten. Het verloop van de TSH-spiegels is weergegeven in tabel 30. De gemiddelden van de TSH-waarden op elk tijdstip vormen de curve afgebeeld in figuur 27. Bij toetsing van deze gemiddelden, steeds als gepaarde waarnemingen, blijkt de waarde op 20 minuten significant hoger te zijn dan de -20 en 0 minuten waarde. De 120 minuten waarde verschilt niet significant van de gemiddelde TSH-waarde op -20 en 0 minuten. Vergelijkt men de TSH-spiegels op de beide hoogste punten (20 en 140

Tabel 30. Verloop van de TSH-spiegel na toediening van 500 µg TRH i.v. op tijdstip 0' en 120' bij elf patiënten.

patiënt	TSH (µE/ml)							
	-20'	0'	20'	60'	120'	140'	180'	240'
1	140	116	315	280	172	230	282	157
2	137	131	239	—	151	202	187	147
3	65	56	120	78	57	92	74	61
4	75	88	119	92	71	108	94	83
5	53	51	—	60	42	72	58	42
6	100	98	120	113	124	120	122	97
7	256	233	350	326	295	339	308	266
8	49	45	77	60	47	52	55	47
9	83	67	133	122	89	104	120	80
10	36	27	53	52	39	52	47	37
11	89	101	172	139	105	149	126	97

minuten), dan is de eerste waarde significant hoger dan de tweede. Vergelijking van de stijging van de TSH-spiegel tussen 0 en 20 minuten enerzijds en 120 en 140 minuten anderzijds levert een significant sterkere stijging op in de eerstgenoemde periode. Na toediening van TRH intraveneus wordt dus een kortdurende stijging van de reeds verhoogde TSH-spiegel waargenomen; deze stijging is na een tweede injectie, 2 uur na de eerste, minder uitgesproken.



Figuur 27. Gemiddelde TSH-waarden (± SEM) bij 11 patiënten, 14 dagen na staken van T₃, na toediening van 500 µg TRH i.v. op de tijdstippen 0 en 120 minuten.

4. BESPREKING

Zoals reeds in hoofdstuk I is beschreven vermelden enkele auteurs (158, 159, 220, 221, 401) verhoogde TSH-spiegels bij patiënten met onbehandeld schildkliercarcinoom. Deze waarnemingen zijn later niet bevestigd (235) en berusten waarschijnlijk op een weinig specifieke bepalingsmethode (143). Ook werd vermeld dat thyroxine toediening de verhoogde TSH-spiegels niet kon verlagen (159), wat er reeds op wees dat de gebruikte bepalingsmethode onbetrouwbaar was.

Wij onderzochten pre-operatief de TSH-spiegel bij zes patiënten met schildkliercarcinoom en vonden steeds een normale waarde. Bij vier van hen, die met TRH werden getest, was er bovendien een normale TSH-reactie. Onze gegevens en incidentele meldingen in de literatuur (235) wijzen er op dat de TSH-spiegel bij onbehandelde patiënten met schildkliercarcinoom niet verhoogd is.

Na schildklieroperaties kan schildklierhormoon gegeven worden ter suppressie van TSH of als substitutie therapie. Sommige auteurs beperken zich tot alleen de chirurgische verwijdering van de tumor, anderen adviseren daarnaast levenslange toediening van schildklierhormoon (71), soms in sub-toxische doseringen (327), om de TSH-afgifte te onderdrukken. Nu bepaling van de concentratie van TSH in bloed mogelijk is, kan men nagaan of de TSH-spiegel tijdens de behandeling met T_3 nog verhoogd is. De TSH-waarden gevonden bij onze patiënten gedurende behandeling met T_3 geven aan dat 100 μg per dag in het algemeen voldoende is voor onderdrukking van de TSH-afgifte. Voor patiënten met een lichaamsgewicht onder 55 kg kan 75 μg T_3 per dag reeds voldoende zijn. Bij één patiënt met een gewicht van 85 kg bleek een dosis van 125 μg per dag noodzakelijk. Verdeling van de dosis in twee giften per dag geeft een aanhoudende suppressie van de TSH-afgifte die niet met intraveneuze TRH-toediening te doorbreken is. Met behulp van de TSH-bepaling kan een te lage dosering T_3 opgespoord worden. Bij verdenking op overdosering is vermindering van de dosis verantwoord, zolang de TSH-spiegel laag blijft.

Na onderbreking van de suppressiemedicatie hangt de hoogte van de TSH-spiegel onder meer af van de halfwaardetijd van het gebruikte medicament en van de duur van de onderbreking. Wenzel e.a. (421) vonden na vier weken staken van 300 μg l-thyroxine TSH-waarden van 45–160 $\mu\text{E/ml}$ en drie weken na staken van 100 μg T_3 TSH-spiegels van 84–295 $\mu\text{E/ml}$. Hershman e.a. (176) deden waarnemingen bij schildklierloze patiënten, die als onderhoudsbehandeling schildklierextract gebruikten. Dit preparaat werd vervangen door T_3 , in een dosis van 75 μg per dag, gedurende twee weken. Na tien dagen zonder T_3 -medicatie lagen de TSH-waarden nog betrekkelijk laag: 11–93 $\mu\text{E/ml}$. Het effect van het in het extract aanwezige thyroxine op de TSH-afgifte was dus in een deel van de gevallen nog aanwezig. Fairclough e.a. (108) en Stahl e.a. (365) kwamen tot de conclusie dat na 4 tot 6 weken staken nog een supprimerend effect van T_4 op de TSH-afgifte aantoonbaar kan zijn. Wij vonden 14 dagen na beëindigen van de T_3 -toediening TSH-waarden zoals die bij patiënten met primaire hypothyreoidie zijn vastgesteld (347). Er bleek een grote onderlinge spreiding te zijn in de gevonden TSH-spiegels, zonder een verschil bij beide geslachten. Hüfner e.a. (187) vonden een zelfde grote spreiding van de TSH-spiegels, vier weken na staken van T_4 . Ook al was bij onze patiënten de

spreiding binnen de groep groot, individueel hadden zij in de volgende myxoedemateuse fase, zes maanden later, een TSH-waarde die niet afweek van de voorgaande. Mogelijk hangt dit samen met de individuele gevoeligheid en productie-capaciteit van de TSH-vormende cellen in de hypofyse.

In de eerste week nadat de toediening van T_3 is beëindigd, is de stijging van de TSH-spiegel nog gering. Na de zevende dag stijgt TSH sneller, na de 17e dag wordt een plateau bereikt. Uit deze gegevens blijkt dat het te overwegen valt na staken van de T_3 -toediening 21 dagen te wachten met scintigrafie, opdat de omstandigheden voor dit onderzoek en eventueel behandeling met radioactief jodium optimaal zijn.

Intraveneuze injectie van TRH geeft kortdurend een verdere stijging van de reeds verhoogde TSH-spiegel. Bij herhaling na twee uren treedt een minder uitgesproken stijging op. Samaan e.a. (316) injecteerden om de acht uren gedurende drie dagen 500 μ g TRH i.v. bij patiënten met metastasen van functionerend schildkliercarcinoom, die hun behandeling met schildklierhormoon tenminste vier weken tevoren hadden gestaakt. De gemiddelde basale TSH-spiegel was op de eerste dag 120 μ E/ml, op de tweede dag 89 μ E/ml en op de derde dag 86 μ E/ml. Het gemiddelde van de maximale TSH-spiegels na TRH toont eveneens een dalende tendens: respectievelijk 357, 180 en 137 μ E/ml. Het is niet uitgesloten dat remming van de TSH-afgifte na herhaalde TRH-toediening een gevolg is van de aanwezigheid van door de metastasen geproduceerd schildklierhormoon. Bij gezonde volwassenen is na herhaalde toediening van TRH i.v. een afnemende stijging van de TSH-spiegel gevonden (358). Dit kan worden toegeschreven aan de door de voorafgaande TRH-toediening veroorzaakte lichte verhoging van de schildklierhormoon spiegels. Ook dagelijkse toediening van zeer lage doses T_3 en T_4 aan gezonden doet de TSH-reactie op TRH-injectie verminderen (357). Bij onze 11 patiënten die TRH toegediend kregen, 2 weken na staken van T_3 , was er geen, bij wie tekenen van functionerend schildklierweefsel aanwezig waren. Inhibitie van de TSH-afgifte onder invloed van door de eerste TRH-injectie geïnduceerde productie van schildklierhormonen is daarom uitgesloten.

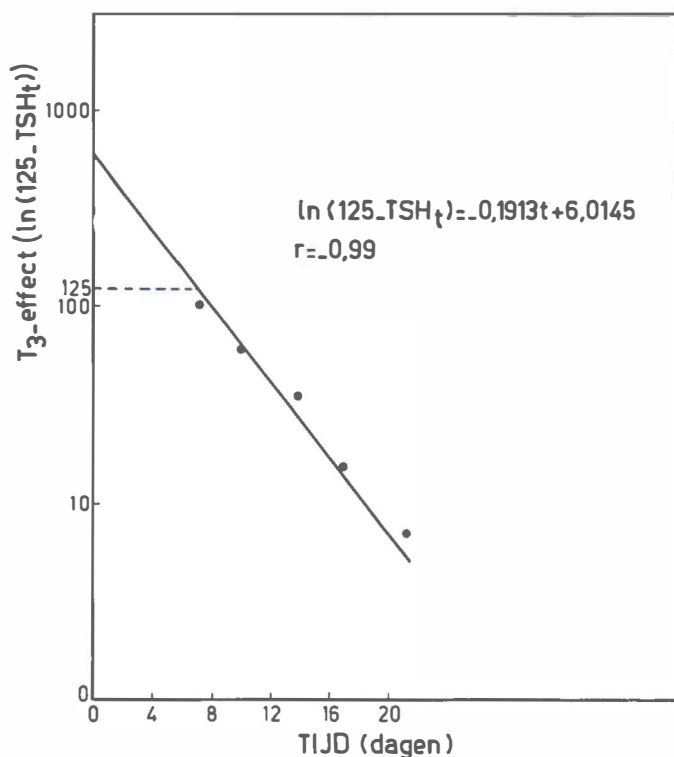
Tijdens intraveneuze infusie van TRH gedurende vier uren wordt bij gezonde volwassenen de hoogste TSH-spiegel bereikt na 120 minuten. Daarna, terwijl de infusie nog voortgaat, treedt reeds een daling in (136). Ook bij patiënten met primaire hypothyreoidie (210) en bij chirurgisch behandelde patiënten met schildkliercarcinoom (108) is dit waargenomen. Deze gegevens wijzen in de richting van uitputting van de TSH-producerende cellen na TRH-toediening in situaties waarin de TSH-spiegel reeds hoog is, d.w.z., in toestanden waarbij de TSH-productie reeds bijna maximaal is.

De resultaten van ons onderzoek en van anderen geven aan dat toepassing van TRH bij patiënten met schildkliercarcinoom geen klinische betekenis heeft. Dit wordt ondersteund door de waarneming van Samaan e.a. (316), dat na TRH-toediening de opname van radioactief jodium in functionerende metastasen niet toeneemt. Zij onderzochten dit bij acht patiënten met metastasen van functionerend schildkliercarcinoom. Bij hen werd de opname van ^{131}I in metastasen na 24 uur en de biologische halfwaarde tijd van ^{131}I bepaald. Dit onderzoek werd herhaald nadat TRH intraveneus was gegeven in zeven doses van 500 μ g, om de acht uur toegediend.

Ook TRH per os in hoge doses geeft tijdens behandeling met T_3 of T_4 (421) of kort na het staken van deze medicatie (108) een onvoldoende stijging van de TSH-spiegel.

Na toediening van trijodothyronine per os in doses van tweemaal daags $50 \mu\text{g}$ worden hoge serumspiegels van T_3 gevonden, zoals die bij hyperthyreoidie zijn waargenomen (311). Merkwaardig is dat de patiënten hiervan geen klachten of verschijnselen hebben. De grote fluctuaties in de T_3 -concentratie worden niet weerspiegeld in de metabole effecten bij deze patiënten. Dit kan op twee oorzaken berusten. Bij schildklierloze ratten is na één dosis T_3 het metabole effect op leverweefsel maximaal 21 tot 24 uur na de toediening (269). Er blijkt dus een vertraging te zijn tussen de aanwezigheid van T_3 en het optreden van de daardoor veroorzaakte metabole effecten. Bovendien hebben deze metabole effecten een halfwaardetijd van vier tot zes dagen, terwijl deze voor T_3 zes uur bedraagt.

Mogelijk is er een dergelijk mechanisme in het spel bij de interactie tussen T_3 en TSH-afgifte door de hypofyse. Een theoretisch model, dat op een dergelijk proces wijst is op te stellen op grond van de eerder vermelde TSH-reactie bij schildklierloze patiënten gedurende drie weken staken van de T_3 en onder aanname van de volgende punten:



X56

Figuur 28. Verloop van het supprimerende effect van T_3 op de TSH-afgifte, na staken van de T_3 -medicatie gedurende drie weken. De punten geven de gemiddelden van de waarnemingen aan, de lijn is daaruit berekend.

a. Stel dat het remmend effect van T_3 op de TSH-afgifte (verder korthedshalve 'T₃-effect' genoemd) na beëindiging van de T₃-toediening proportioneel verdwijnt volgens een één-compartiment model.

b. Stel dat de TSH-afgifte recht evenredig verloopt met het verdwijnen van het T₃-effect.

Uit figuur 26 en tabel 29 blijkt dat de gemiddelde TSH-waarde na 21 dagen staken van T₃ 120 μ E/ml bedraagt. Het T₃-effect kan nu in TSH-waarden uitgedrukt worden: $TSH_{max} - TSH_t$, waarin TSH_{max} op 125 μ E/ml gesteld wordt en TSH_t de TSH-spiegel is op de verschillende dagen.

In figuur 28 is het verloop van het T₃-effect in de tijd weergegeven. Uit de vijf punten is de lijn $\ln(125 - TSH_t) = -0,1913t + 6,0145$ berekend, waarin t staat voor het aantal dagen. Daaruit kan worden afgeleid dat de fase voordat de TSH-afgifte waarneembaar wordt 6,2 dagen duurt en dat de halfwaardetijd van het T₃-effect 3,6 dagen bedraagt. Dit getal ligt opvallend dicht bij de eerder vermelde halfwaardetijd van de metabole effecten van T₃ op leverweefsel (269). Per dag verdwijnt 19% van het op dat moment aanwezige T₃-effect. De correlatiecoëfficiënt van $-0,99$ wijst erop dat het verantwoord was de vooronderstellingen a en b als gegeven aan te nemen.

Met behulp van dit model zijn een aantal in het voorgaande beschreven waarnemingen te verklaren. Zo blijkt nu waarom tijdens voldoende T₃-toediening gedurende de gehele dag de TSH-spiegels laag blijven, ook buiten de kort durende T₃-pieken en ook na TRH-toediening. Dat na staken van de T₃-medicatie de stijging van de TSH-spiegel pas na een aantal dagen waarneembaar wordt is ook uit dit model af te leiden. Wenzel e.a. (422) vonden dat na toediening van één dosis T₃ de TSH-reactie op TRH pas na 24 uur maximaal gesupprimeerd is. Dit wijst eveneens op een vertraagde reactie van de hypofyse op veranderingen in de T₃-spiegel.

De praktische consequentie hiervan is dat het mogelijk is met het kort werkende T₃ in twee doses per dag een adequate suppressie van de TSH-afgifte gedurende het etmaal te verkrijgen.

De behandeling van de patiënten met schildkliercarcinoom waarop dit onderzoek betrekking heeft is volgens een vaste gedragslijn uitgevoerd. De verkregen ervaring en ook mededelingen in de recente literatuur hebben aanleiding gegeven tot het overwegen van enkele wijzigingen, die inmiddels voor een deel zijn ingevoerd.

De diagnostiek

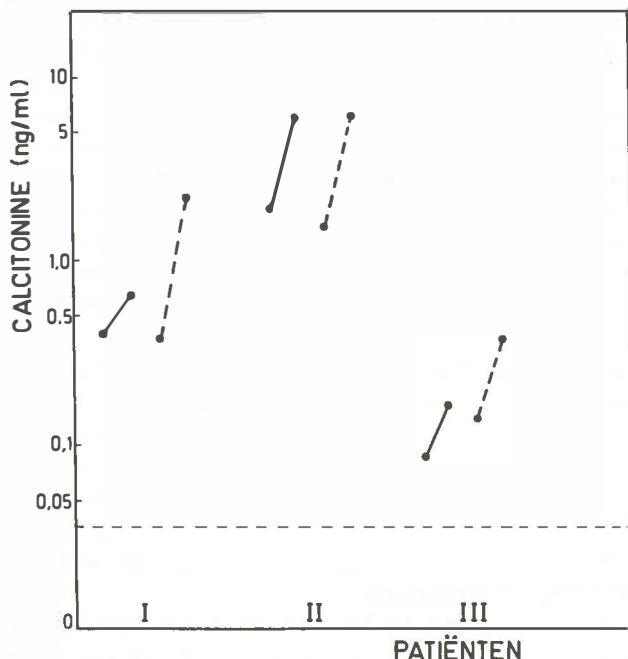
Wat de herkenning van schildkliercarcinoom betreft zijn er twee groepen van patiënten aan te wijzen waarbij een vroegtijdiger diagnose gesteld kan worden: in de eerste plaats diegenen die op de kinderleeftijd of als volwassenen röntgentherapie ontvingen in de halsstreek en in de tweede plaats familieleden van patiënten met medullair carcinoom.

Schildkliercarcinoom komt relatief vaak voor bij patiënten die in het verleden op de hals bestraald werden; bij onze patiënten met functionerend carcinoom wordt anamnestic bij bijna 20% van de gevallen radiotherapie in het hoofd-halsgebied vermeld. Regelmatig onderzoek, voordat er klachten zijn, brengt bij deze groep een aanzienlijk aantal schildkliercarcinomen aan het licht (6, 299). Belangrijk zijn de palpatie van de schildklier en het scintigram. Van de bij ons onderzoek toegepaste apparatuur, de lineaire scanner, is het scheidend vermogen ongeveer 1 cm, hetgeen overeenkomt met wat bij palpatie van de schildklier nog juist als afwijkend kan worden waargenomen. Het lijkt daarom beter gebruik te maken van de gamma-camera met zgn. pinhole collimator en $^{99m}\text{TcO}_4^-$ of $^{123}\text{I-NaI}$ als radiofarmacon: hiermee kan men koude nodi zichtbaar maken, die bij palpatie niet vast te stellen zijn (6, 310). Een mogelijk nadeel van het gebruik van pertainaat is het sporadisch voorkomen van een koude nodus bij onderzoek met ^{131}I , die wel $^{99m}\text{TcO}_4^-$ blijkt op te nemen (7, 370).

Bij onderzoek naar medullair carcinoom kan vroege diagnostiek bedreven worden met behulp van de bepaling van calcitonine in bloed. Dit onderzoek heeft zin bij leden van families waarin deze aandoening voorkomt. Bezwaren die dit regelmatig terugkerend screenings-onderzoek opleveren zijn dat meestal stimulering van de calcitonine-afgifte door middel van calciuminfusie nodig is en dat de calcitoninebepaling niet algemeen beschikbaar is. Recent zijn meldingen gepubliceerd van gunstige resultaten met kortdurende stimulering van de calcitonine-afgifte met behulp van calciuminfusie (275) of pentagastrine-injectie (172, 343), waardoor dit onderzoek poliklinisch kan worden uitgevoerd. Beperkte eigen ervaring wijst erop dat de pentagastrine toediening een betrouwbare provocatietest is (fig. 29).

De therapie

Bij de behandeling van de verschillende typen schildkliercarcinoom dienen de risico's verbonden aan de therapie afgewogen te worden tegen de prognose van het carcinoom.



Figuur 29. Calcitonine-spiegels bij drie patiënten (I, II en III) vóór en na stimulering.

Vergelijking van de effecten van calcium-infusie en pentagastrine-injectie.

vóór en na vier uren durende infusie van calcium: —●—●—

vóór en vijf minuten na injectie van pentagastrine: - - - ● - - -

Papillaire en folliculaire carcinomen met een gunstige prognose zijn in het algemeen die gevallen die voorkomen in de eerste levenshelft en waarbij geen doorgroei in omgevende organen en geen haematogene metastasen aanwezig zijn. Voor de patiënten in deze categorie dient men te kiezen uit een totale thyreoïdectomie gevolgd door behandeling met radioactief jodium, een bijna-totale thyreoïdectomie gevolgd door radioactief jodium of een hemithyreoïdectomie.

Voor medullair carcinoom waarbij vooral bij het familiäre type de tumor diffuus verspreid in de schildklier voorkomt, en waarbij behandeling met radioactief jodium geen effect heeft, blijft de totale thyreoïdectomie geïndiceerd (35).

Bij de bijna-totale en de totale thyreoïdectomie behoort de ablatie met ^{131}I post-operatief een integraal deel van de behandeling te zijn. Over de waarde van de ablatie met ^{131}I in alle gevallen na volledige thyreoïdectomie heerst geen zekerheid. Een vergelijkend onderzoek van patiënten met functionerend schildkliercarcinoom, die een thyreoïdectomie hebben ondergaan en waarbij de ene helft wél en de andere helft geen ablatiedosis met ^{131}I heeft gehad, is nog niet bekend. Wel is hierover een studie gaande (21); de resultaten daarvan zullen zeker nog 10 jaar op zich laten wachten. Blijft men de ablatiedosis ^{131}I na de operatie handhaven in alle gevallen van functionerend carcinoom, dan verdient het overweging de grootte van de dosis te herzien. Deze therapie wordt aan een betrekkelijk grote groep patiënten

toegediend, waarvan er velen in de geslachtsrijpe levensfase zijn. Zoals in hoofdstuk 1 besproken geeft juist de ablatiedosis, per mCi, de hoogste stralingsbelasting. Behalve in het belang van de patiënten is het ook van betekenis voor het personeel dat met de bereiding en toediening van ^{131}I belast is, dat met een zo laag mogelijke effectieve dosis radioactief jodium gewerkt wordt. Aan onze patiënten werd een ablatiedosis gegeven van meestal 150 mCi (in een aantal gevallen 100 mCi). Pochin (286) past doses toe van 80 mCi in gevallen waarbij nog een aanzienlijke hoeveelheid schildklierweefsel aanwezig is. Voor het uitschakelen van een normaal functionerende, intacte schildklier zijn doses van 30 tot 100 mCi ^{131}I nodig (37, 419).

Ervan uitgaande dat na thyreoïdectomie niet meer dan 10% van de schildklier aanwezig is en dat tot enkele weken na de operatie gewacht wordt, zodat de circulatie in het restant schildklierweefsel zich heeft hersteld en de TSH-spiegel gestegen is, lijkt het verantwoord een lagere ablatiedosis toe te passen. Recente eigen ervaringen met een dosis van 40 mCi ^{131}I , twee tot drie weken na operatie toegediend, zijn gunstig. In de literatuur zijn met lage ablatiedoses eveneens goede resultaten vermeld (239). Een voordeel van praktisch belang is dat met een kortere periode van geïsoleerde verpleging kan worden volstaan. Worden drie maanden na de ablatie wederom abnormale ^{131}I -opnemende haarden gevonden, dan blijft behandeling met doses van 150 mCi ^{131}I geïndiceerd.

Uit onze gegevens blijkt dat de regelmatig terugkerende onderzoeken waarbij met een speurdosis ^{131}I naar de aanwezigheid van recidief of metastasen wordt gezocht, in vele gevallen geen afwijkingen opleveren. Dit is vooral het geval bij die patiënten, die na operatie en de ablatie met ^{131}I gedurende $1\frac{1}{2}$ jaar geen tekenen van recidief of metastasen toonden. Bij deze patiënten, die een grote meerderheid vormen zou met minder frequente controles volstaan kunnen worden, bijvoorbeeld volgens het schema: drie maanden na operatie en ablatie eerste controle; indien negatief: herhaling na zes maanden, indien wederom negatief: herhaling na één jaar, in totaal gedurende vijf jaren. Wordt drie maanden na de operatie en ablatie met ^{131}I wel abnormaal radioactief jodium-opnemend weefsel gevonden, dan is frequentere controle nodig; voorgesteld wordt deze patiënten drie-maandelijks te blijven onderzoeken met een speurdosis ^{131}I en te behandelen totdat geen abnormale jodium opnemende-haarden meer aanwezig zijn. Daarna dient dit onderzoek jaarlijks plaats te vinden, gedurende tenminste vijf jaren, maar hoogstwaarschijnlijk langer, omdat ook na vijf tot tien jaren in dergelijke gevallen recidieven zijn opgetreden (217). Tesamen met de behandeling met radioactief jodium dient de contraceptie geregeld te worden. Over de duur van de periode waarin dit nodig is bestaan verschillende opvattingen. Het is raadzaam een tijdsduur van twee jaren na de ablatie met ^{131}I aan te houden. Is in deze periode geen recidief of metastase gevonden, dan is de kans dat de patiënt alsnog met een hoge dosis ^{131}I behandeld moet worden zeer klein. Wel volgt na deze twee jaren een jaarlijks terugkerend onderzoek met een speurdosis van ^{131}I van 1 mCi, welke bij de vrouwelijke patiënten pas kan worden toegediend nadat graviditeit is uitgesloten.

Bij die patiënten die na operatie en ablatie met ^{131}I tekenen van recidief of metastasen tonen, is de kans groot dat herhaalde toediening van hoge doses radioactief jodium geïndiceerd is; in die gevallen is het noodzakelijk de contraceptie langer voort te zetten.

Samenvatting

In dit proefschrift zijn de ervaringen weergegeven van de behandeling van patiënten met schildkliercarcinoom die in de Kliniek voor Inwendige Geneeskunde waren opgenomen tussen 1964 en 1974.

Hieraan voorafgaand is in hoofdstuk 1 een overzicht gegeven van de recente literatuur. Ingegaan wordt op een pathologisch-anatomische indeling in vier typen: het papillaire, het folliculaire, het anaplastische en het medullaire carcinoom. Aandacht wordt besteed aan de invloed van ioniserende stralen op het ontstaan van schildkliercarcinoom. De eigenschap van papillair en folliculair carcinoom jodium op te kunnen nemen is besproken in verband met de betekenis hiervan voor de diagnostiek en de behandeling met radioactief jodium. Na een kort resumé van de verschillende diagnostische hulpmiddelen volgt een overzicht van de chirurgische behandelingsmethoden met de daaraan verbonden complicaties. Uitvoeriger wordt ingegaan op de behandeling van papillair en folliculair carcinoom met ^{131}I . Tenslotte volgt een overzicht van de prognose van de verschillende typen schildkliercarcinoom.

In hoofdstuk 2 komen de resultaten ter sprake van een retrospectief onderzoek bij 155 patiënten met schildkliercarcinoom. Het betreft 136 patiënten met functionerend carcinoom (81 van het papillaire en 55 van het folliculaire type), tien patiënten met anaplastisch carcinoom en negen met medullair carcinoom. Van de patiënten met papillair of folliculair carcinoom was 19% op de kinderleeftijd of als volwassene met röntgenstralen in het hoofd-halsgebied behandeld. Het interval tussen de bestraling en het vaststellen van het carcinoom bedroeg gemiddeld 22 jaren. Bij de patiënten met papillair of folliculair carcinoom bestond de behandeling uit totale thyreoïdectomie gevolgd door een ablatiedosis ^{131}I en daarna bij aanwijzingen voor metastasen of recidief verdere behandeling met radioactief jodium.

Om een volledige chirurgische verwijdering van schildklierweefsel te bereiken werd bij 83 van de 136 patiënten een tweede of derde operatie uitgevoerd. Bij heroperatie is in 48% van de gevallen weer carcinoomweefsel gevonden. Dit percentage heeft in een deel van de gevallen betrekking op een onvolledige verwijdering van de primaire haard. Wanneer echter in eerste instantie door middel van hemithyreoïdectomie volledige verwijdering van de primaire haard is bewerkstelligd, dan nog is in 16 van de 44 gevallen maligniteit aangetroffen in de andere — oorspronkelijk normale — kwab. Dit wijst op het belang van de extirpatie van de gehele schildklier wanneer men streeft naar verwijdering van al het tumorweefsel. Complicaties van de operatieve therapie waren een éézijdige blijvende recurrenslaesie bij 23% en een permanente hypoparathyreoidie bij 24% van de patiënten. Postoperatief was steeds een restant jodium opnemend weefsel in de schildklierstreek aantoonbaar.

Na de ablatiedosis ^{131}I , die gezien moet worden als een completering van de operatie, werden bij 29 patiënten tekenen gevonden van recidief of metastasen. Behandeling met ^{131}I was bij deze patiënten in de helft van de gevallen effectief. Zes patiënten zijn tengevolge van papillair of folliculair carcinoom overleden; allen waren ten tijde van het stellen van de diagnose ouder dan 40 jaar.

Bij de tien patiënten met anaplastisch carcinoom was het ziektebeloop veel ongunstiger: na twee jaren waren zeven van de tien patiënten overleden. Bij drie patiënten heeft de combinatie van radiotherapie en methotrexaat een goed palliatief resultaat gehad.

De behandeling van de negen patiënten met medullair carcinoom bestond uit totale thyreoïdectomie, gevolgd door een ablatie met ^{131}I . Geen van de patiënten is overleden. Het belang van de calcitoninebepaling wordt aan enkele voorbeelden toegelicht.

In hoofdstuk 3 zijn waarnemingen beschreven over het gedrag van de TSH-spiegel. Bij patiënten met onbehandeld schildkliercarcinoom werd een normale basale TSH-spiegel gevonden. Tijdens behandeling met T_3 werd een voortdurende suppressie van de TSH-afgifte verkregen. Veertien dagen na staken van de T_3 -medicatie zijn de TSH-waarden bij schildklierloze patiënten tot hoge waarden gestegen, die onderling sterk variëren, maar die van de individuele patiënt goed reproduceerbaar zijn. TRH-toediening geeft in deze omstandigheden nog een kortdurende verdere stijging van de TSH-spiegel, echter na een volgende TRH-injectie, twee uren later, is de TSH-reactie reeds minder uitgesproken. Het is daarom niet te verwachten dat TRH-toediening van belang is bij de behandeling van schildkliercarcinoom met radioactief jodium. Pas zeven dagen na staken van de T_3 -toediening begint de TSH-spiegel duidelijk te stijgen, na 17 tot 21 dagen wordt een plateau bereikt. Op grond van de verkregen gegevens wordt een theoretisch model opgesteld, waaruit de relatie tussen de T_3 -spiegel en de TSH-afgifte kan worden afgeleid.

Tenslotte worden in hoofdstuk 4 enkele voorstellen gedaan, die op grond van het onderzoek en van recente publicaties overweging verdienen. Het betreft vroegtijdiger diagnostiek bij personen die radiotherapie hebben ondergaan in het halsgebied en bij familieleden van patiënten met medullair carcinoom. Voor de behandeling wordt voorgesteld in bepaalde gevallen een minder radicale operatie te verrichten. Wat de therapie met radioactief jodium betreft lijkt het verantwoord de ablatiedosis te verlagen tot 40 mCi ^{131}I en de controlefrequentie in de meerderheid van de gevallen te verminderen. Inmiddels zijn een aantal van deze wijzigingen in het beleid ingevoerd.

Summary

In this thesis clinical experience in the management of thyroid cancer is presented. In chapter 1 recent literature is summarized. Special emphasis is placed on a simple pathologic classification. Four types are distinguished: the papillary, the follicular, the anaplastic and the medullary carcinomas, each with a more or less predictable growth rate, mode of spread and prognosis. The role of ionizing radiation as a specific environmental factor in the development of thyroid neoplasms is discussed. Use of radioiodine in the treatment for hyperthyroidism does not appear to be important in inducing thyroid carcinomas. Concerning the functional properties of the papillary and follicular carcinomas a review is given of the capacity of these types of tumours to concentrate radioiodine under certain circumstances. The different surgical methods of treatment for thyroid cancer are mentioned briefly with a discussion of its complications. Treatment with radioiodine is of value as an ablation procedure, completing the thyroidectomy and as a method to irradiate selectively functioning thyroid carcinoma tissue that cannot be removed surgically. The prognosis of the thyroid carcinomas is discussed in relation to the different pathological types.

In chapter 2 results of the clinical management of a series of 155 patients with malignant thyroid tumours is presented. The patients were treated between 1964 and 1974 at the Department of Medicine, University Hospital, Groningen. They were divided into four groups according to the pathological diagnosis, including 81 patients with papillary, 55 with follicular, ten with anaplastic and nine with medullary carcinoma. A morbidity rate of $1,25/10^5$ persons/year is calculated. Of the 155 patients 12 died of their thyroid cancer (six cases of anaplastic carcinoma and three each of papillary and follicular carcinoma). Papillary carcinoma occurred more frequently in younger patients than the other histologic types. The mean age was 40, against 49 for follicular and 61 for anaplastic carcinoma. The overall female to male ratio was 3 : 1. In the patients with papillary cancer under the age of thirty, this ratio was 10 : 1. Of the patients with papillary and follicular carcinoma 19% had received prior radiotherapy to the neck region five to 46 years before (mean 22 years). In 14 of the 23 cases this therapy has taken place after the age of 16.

In papillary and follicular carcinoma treatment consisted of total thyroidectomy followed by ablation with ^{131}I and a five-year follow-up with regular examinations including investigation with radioiodine to locate any recurrences and metastases and treatment with ^{131}I . In 83 patients a partial removal of the thyroid was performed at the first operation. In these cases a second operation was performed and in 48% of these cases carcinoma was found again. When only those cases are considered in which the primary lesion was completely removed by hemithyroidectomy

and the other lobe appeared to be normal on inspection, at re-operation carcinoma was found in the remaining lobe in 16 of 44 patients. This points to the necessity of removing the thyroid gland as completely as possible because of the intraglandular dissemination of the tumour. The incidence of postoperative permanent hypoparathyroidism was 24% and of unilateral permanent recurrent-nerve injury was 23%. Four patients suffered permanent bilateral recurrent-nerve palsy.

In all cases some radioiodine concentrating tissue could be detected postoperatively in the thyroid region. This thyroid tissue was destroyed with an ablation dose of 100–150 mCi ^{131}I . In 29 patients metastases or local recurrences were found, all becoming detectable within the first two years after thyroidectomy. Treatment with radioiodine resulted in a good outcome in 14 patients (mean total dose, including ablation 380 mCi ^{131}I). In six other patients despite high doses of ^{131}I (mean 830 mCi) iodine retaining metastases remained detectable. While these cancers could not be destroyed completely, the clinical course was favourable. In four other patients iodine accumulating properties of the carcinoma disappeared, but tumour growth was uninfluenced, suggesting a change from differentiated to a more anaplastic type of cancer. The progress of tumour growth was unaffected by ^{131}I -treatment in five other patients, all dying of thyroid cancer. There were no serious side effects of the treatment with radioiodine.

The ten patients with anaplastic carcinoma were treated with radiotherapy and methotrexate. Some had been operated upon, but a total thyroidectomy could be performed only in one case. After two years seven patients had died; six of their anaplastic carcinomas. Three patients showed a good response during 2–2½ years to the combined therapy of radiation and methotrexate.

In the group of nine patients with medullary carcinoma five were isolated cases and four belonged to one family. In the four familial cases phaeochromocytomas were detected in two and parathyroid adenomas in three of them. All were treated by total thyroidectomy and an ablation dose ^{131}I was given to seven. None of the patients died. Determination of calcitonin levels was helpful in detecting medullary carcinoma and its recurrences.

In chapter 3 results of clinical experiments concerning thyrotropin (TSH) in patients with thyroid cancer are described. In untreated patients TSH levels were within normal ranges and after TRH (thyrotropin releasing hormone) injection a normal TSH response curve was found. In a-thyreotic patients during treatment with triiodothyronine (T_3) 50 μg twice a day, there is a continuous suppression of TSH release, even 14 hours after the last dose. TRH cannot provoke a TSH response under these circumstances, suggesting a complete suppression of TSH secretion.

Fourteen days after withdrawal of T_3 TSH levels are elevated over a wide range (40–255 $\mu\text{U}/\text{ml}$). After repeating this observation 6 months later, each patient had a TSH concentration similar to the first one. The elevated TSH levels shortly rose further after TRH injection intravenously. However, after a second injection, two hours later, the rise was less pronounced, indicating that continuous TRH supply will not be of advantage in the treatment with radioiodine for differentiated thyroid carcinoma.

In eight patients the TSH reaction after T_3 withdrawal was studied at regular intervals for three weeks. In the first week the rise of the TSH levels was only small, during the following ten days they rose progressively. After the 17th day further rise was less pronounced. This suggests a delay between the actual T_3 level in serum and the TSH release by the pituitary gland. A theoretic model of this phenomenon is presented. A mechanism similar to the 'long-lived intermediate' postulated for the relation of T_3 concentration and its metabolic effects on liver tissue (269) appears to be involved in the inhibiting effect of T_3 on TSH release. From this model it can be deduced why during treatment with T_3 , 50 μ g twice a day, TSH release is completely abolished and why after withdrawal, while serum T_3 levels become very low within one day, it is only after some days that TSH secretion resumes.

Chapter 4 deals with some possibilities to improve diagnosis and treatment in thyroid carcinoma. The diagnosis can be made at an early stage by systematic investigations in patients who formerly had been irradiated to the neck region and in members of families of patients with medullary carcinoma. In some cases a near-total thyroidectomy is advocated. The ablation dose of ^{131}I can be lowered. Doses of 40 mCi will be effective while reducing the radiation burden.

LITERATUURLIJST

- 1 Adams, P. H., T. M. Chalmers. Parathyroid function after ^{131}I therapy for hyperthyroidism. *Clin. Sci.* **29**, 391–395, 1965.
- 2 Albores-Saavedra, J., M. Altamirano-Dimas, B. Alcorta-Anguizola, M. Smith. Fine structure of human papillary thyroid carcinoma. *Cancer*, **28**, 763–774, 1971.
- 3 Albright, E. C., R. W. Allday. Thyroid carcinoma after radiation therapy for adolescent acne vulgaris. *JAMA*, **199**, 128–129, 1967.
- 4 Aliopoulos, M. A., G. P. Kacoyanis. Primary and metastatic medullary thyroid carcinoma. Determination of thyrocalcitonin content by bioassay. *Arch. Surg.* **106**, 105–108, 1973.
- 5 Anderson, M. S., C. Y. Bowers, A. J. Kastin, D. S. Schalch, A. V. Schally, P. J. Snyder, R. D. Utiger, J. F. Wilber, A. J. Wise. Synthetic thyrotropin-releasing hormone. *New Engl. J. Med.* **285**, 1279–1283, 1971.
- 6 Arnold, J., S. Pinsky, Y. Ryo, L. Frohman, A. Schneider, M. Favus, M. Stachura, M. Arnold, M. Colman. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate thyroid scintigraphy in patients predisposed to thyroid neoplasms by prior radiotherapy to the head and neck. *Radiology*, **115**, 653–657, 1975.
- 7 Atkins, H. L., J. F. Klopfer, R. M. Lambrecht, A. P. Wolf. A comparison of technetium 99m and iodine 123 for thyroid imaging. *Amer. J. Roentg.* **117**, 195–201, 1973.
- 8 Avioli, L. V. The therapeutic approach to hypoparathyroidism. *Amer. J. Med.* **57**, 34–42, 1974.
- 9 Axelrad, A. A., C. P. Leblond. Induction of thyroid tumours in rats by a low iodine diet. *Cancer*, **8**, 339–367, 1955.
- 10 Bablik, L., K. Keminger, W. Vecsei. Verlaufsbeobachtung von Recurrensparesen nach Strumaresektion. *Chirurg*, **44**, 57–61, 1973.
- 11 Baker, H. W. Anaplastic thyroid cancer twelve years after radioiodine therapy. *Cancer*, **23**, 885–890, 1969.
- 12 Baker, R. K., S. Wallach, A. H. Tashjian. Plasma calcitonin in pycnodysostosis. *J. clin. Endocr.* **37**, 46–55, 1973.
- 13 Barnard, R. O., M. Parsons. Carcinoma of the thyroid with leptomeningeal dissemination following the treatment of a toxic goitre with ^{131}I and methylthiouracil. *J. Neurol. Sci.* **8**, 299–306, 1969.
- 14 Barrett, O., E. Steinberg. Pulmonary metastases from thyroid carcinoma. *Ann. int. Med.* **62**, 767–770, 1965.
- 15 Baylin, S. B., M. A. Beaven, K. Engelman. Elevated histaminase activity in medullary carcinoma of the thyroid gland. *New Eng. J. Med.* **283**, 1239–1244, 1970.
- 16 Baylin, S. B., M. A. Beaven, L. M. Buja, H. R. Keizer. Histaminase activity: a biochemical marker for medullary carcinoma of the thyroid. *Amer. J. Med.* **53**, 723–733, 1972.
- 17 Baylin, S. B. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Surg. Clin. North Amer.* **54**, 309–323, 1974.
- 18 Becker, D. V., J. R. Hurley. Complications of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Sem. nucl. Med.* **1**, 442–460, 1971.
- 19 Becker, F. O., P. G. Economou, T. S. Schwartz. The occurrence of carcinoma in hot thyroid nodules. *Ann. int. Med.* **58**, 877–882, 1963.
- 20 Becker, F. O., S. G. Economou. Parotid tumor and thyroid cancer. Simultaneous occurrence after irradiation of the neck in childhood. *JAMA*, **232**, 512–514, 1975.
- 21 Beierwaltes, W. H. Treatment of hyperthyroidism and thyroid cancer with ^{131}I . In: *Radioisotope in Pharmacokinetik und klinischer Biochemie*. Edited by W. Keiderling and H. A. Ladner, pp 535–542. Schattauer Verlag, Stuttgart–New York, 1970.
- 22 Beierwaltes, W. H. Radioiodine therapy of thyroid disease; Thyroid cancer, In: *Recent advances in nuclear medicine*, pp 30–38. Edited by J. H. Lawrence. Vol. 3. Grune & Stratton, New York, London, 1971.
- 23 Bekerman, C., A. Gottschalk, P. B. Hoffer. Optimal time for ^{131}I total body imaging to detect metastatic thyroid carcinoma. *J. nucl. Med.* **15**, 477, 1974.
- 24 Bell, G. Cancer of the thyroid. *Med. Clin. North Amer.* **59**, 459–470, 1975.

- 25 Belski, J. L., N. T. Takeichi, T. Yamamoto, R. W. Cihak, F. Hirose, H. Ezaki, S. Inone, W. J. Blot. Salivary gland neoplasms following atomic radiation; additional cases and reanalysis of combined data in a fixed population, 1957–1970. *Cancer*, **35**, 555–559, 1975.
- 26 Benua, R. S., N. R. Cicale, M. Sonenberg, R. W. Rawson. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Amer. J. Roentg.* **87**, 171–182, 1962.
- 27 Berenblum, I., The two-stage mechanism of carcinogenesis as an analytical tool. In: *Cellular control mechanisms and cancer*, pp 259–267. Edited by P. Emmelot and O. Mühlbock. Amsterdam, London, New York, Elsevier Publ. Co. 1964.
- 28 Bernier, J. J., J. C. Rambaud, D. Cattani, A. Prost. Diarrhoea associated with medullary carcinoma of the thyroid. *Gut*, **10**, 980–985, 1969.
- 29 Birkenhäger, J. C., G. V. Upton, H. J. Seldenrath, S. W. J. Lamberts. Rem- en stimuleerbare ectopische productie van corticotropin-releasing factor (CRF) door een medullair schildklier carcinoom. *Ned. T. Geneesk.* **118**, 1812–1813, 1974.
- 30 Bizzozero, O. J., K. G. Johnson, A. Chiocco. Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki 1946–1964. *N. Engl. J. Med.* **274**, 1095–1101, 1966.
- 31 Black, B. M., L. B. Woolner, C. M. Blackburn. The uptake of radioactive iodine by carcinoma of the thyroid gland. *J. clin. Endocr.* **13**, 1378–1390, 1953.
- 32 Black, H. E., C. C. Capen, D. M. Young. Ultimobranchial thyroid neoplasms in bulls. *Cancer*, **32**, 865–871, 1973.
- 33 Bland, W. H., J. M. Kopolwitz. Postoperative treatment of thyroid cancer with radioactive iodine. *J. nucl. Med.* **5**, 119–124, 1964.
- 34 Block, M. A., M. J. Miller, R. C. Horn. Carcinoma of the thyroid after external radiation to the neck in adults. *Amer. J. Surg.* **118**, 764–769, 1969.
- 35 Block, M. A., C. E. Jackson, A. H. Tashjian. Management of parathyroid glands in surgery for medullary thyroid carcinoma. *Arch. Surg.* **110**, 617–624, 1975.
- 36 Blom, P. S., A. Querido, C. H. W. Leeksa. Acute leukaemia following X-ray and radioiodine treatment of thyroid carcinoma. *Brit. J. Rad.* **28**, 165–166, 1955.
- 37 Blum, A. S., S. G. Francis, M. R. Powell. High dose radioactive iodine therapy for infiltrative ophthalmopathy of Grave's disease. Fifth congress of the American Thyroid Association, St Louis, 1974.
- 38 Blum, M., A. B. Goldman, A. Herskovic, J. Hernberg. Clinical applications of thyroid echography. *New Engl. J. Med.* **287**, 1164–1169, 1972.
- 39 Blum, M. Enhanced clinical diagnosis of thyroid disease using echography. *Amer. J. Med.* **59**, 301–307, 1975.
- 40 Bonte, F. J., R. W. McConnell. Pulmonary metastases from differentiated thyroid carcinoma demonstrable only by nuclear imaging. *Radiology*, **107**, 585–590, 1973.
- 41 Boorman, G. A., M. J. van Noord, C. F. Hollander. Naturally occurring medullary thyroid carcinoma in the rat. *Arch. Path.* **94**, 35–41, 1972.
- 42 Boyd, E., W. W. Buchanan, B. Lennox. Damage to chromosomes by therapeutic doses of radioiodine. *Lancet*, **1**, 977–978, 1961.
- 43 Bricout, P., R. S. Kibler. Experience in the management of thyroid carcinoma by ¹³¹I. *J. can. Ass. Radiol.* **24**, 323–327, 1973.
- 44 Brincker, H., H. S. Hansen, A. P. Andersen. Induction of leukaemia by ¹³¹I treatment of thyroid carcinoma. *Brit. J. Cancer*, **28**, 232–237, 1973.
- 45 Brooks, J. R. The solitary thyroid nodule. *Amer. J. Surg.* **125**, 477–481, 1973.
- 46 Buckwalter, J. A., C. G. Thomas. Selection of surgical treatment for well differentiated thyroid carcinomas. *Ann. Surg.* **176**, 565–578, 1972.
- 47 Buckwalter, J. A., C. G. Thomas, J. B. Freeman. Is childhood thyroid cancer a lethal disease? *Ann. Surg.* **181**, 632–639, 1975.
- 48 Burke, G., M. J. Levinson, I. H. Zitman. Thyroid carcinoma ten years after sodium iodide I 131 treatment. *JAMA*, **199**, 95–99, 1967.
- 49 Butler, J. J., H. Tulinius, M. L. Ibanez, A. J. Ballantyne, R. L. Clark. Significance of thyroid tissue in lymph nodes associated with carcinoma of the head, neck or lung. *Cancer* **20**, 103–112, 1967.

- 50 Camiel, M. R., J. E. Mulé, L. L. Alexander, D. L. Benninghoff. Association of thyroid carcinoma with Gardner's syndrome in siblings. *New Engl. J. Med.* **278**, 1056–1058, 1968.
- 51 Cantolino, S. J., R. D. Schmickel, M. Ball, C. F. Cisar. Persistent chromosomal aberrations following radioiodine therapy for thyrotoxicosis. *New Engl. J. Med.* **275**, 739–745, 1966.
- 52 Capen, C., H. E. Black. Animal model of human disease: Ultimobranchial thyroid neoplasm in the bull. *Amer. J. Path.* **74**, 377–380, 1974.
- 53 Carney, J. A., G. W. Sizemore, G. M. Tyce. Bilateral adrenal medullary hyperplasia in multiple endocrine neoplasia, type 2; the precursor of bilateral pheocromocytoma. *Mayo Clin. Proc.* **50**, 3–10, 1975.
- 54 Case, R. A. M.. Mortality from cancer of the thyroid in England and Wales. In: *Tumours of the thyroid gland*, pp 22–35. Edited by D. W. Smithers. Neoplastic disease at various sites, vol 6. Edinburgh and London, E. & S. Livingstone, 1970.
- 55 Catz, B., P. Starr. Cancer of the thyroid with metastases to the lungs. *JAMA*, **160**, 1046–1047, 1956.
- 56 Catz, B., D. W. Petit, H. Schwartz, F. Davis, C. McCammon, P. Starr. Treatment of cancer of the thyroid postoperatively with suppressive thyroid medication, radioactive iodine, and thyroid-stimulating hormone. *Cancer*, **12**, 371–383, 1959.
- 57 Chalmers, L. J., B. Benjamin. High incidence of breast cancer in thyroid cancer patients. *Brit. J. Cancer*. **20**, 670–675, 1966.
- 58 Chong, G. C., O. H. Beahrs, G. W. Sizemore, L. H. Woolner. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer*, **35**, 695–704, 1975.
- 59 Clark, D. E., Association of irradiation with cancer of the thyroid in children and adolescents. *JAMA*. **159**, 1007–1009, 1955.
- 60 Clark, F., D. B. Horn. Assessment of thyroid function by the combined use of the serum protein-bound iodine and resin uptake of ¹³¹I-triiodothyronine. *J. clin. Endocr.* **25**, 39–45, 1965.
- 61 Clark, R. L., M. L. Ibanez, E. C. White. What constitutes an adequate operation for carcinoma of the thyroid? *Arch. Surg.* **92**, 23–26, 1966.
- 62 Clark, R. L., C. S. Hill, E. C. White. Results of treatment of thyroid cancer by radical surgery. In: *Thyroid cancer*, pp 259–265. Edited by C. E. Hedinger. UICC Monograph Series vol 12. Berlin, Heidelberg. New York. Springer, 1969.
- 63 Cohen, S. L., D. Grahame-Smith, I. MacIntyre, J. G. Walker. Alcohol-stimulated calcitonin release in medullary carcinoma of the thyroid. *Lancet*, **2**, 1172–1174, 1973.
- 64 Compendium gezondheidsstatistiek Nederland. 's Gravenhage, Staatsuitgeverij 1974.
- 65 Conard, R. A., J. E. Rall, W. W. Sutow. Thyroid nodules as late sequela of radioactive fallout in a Marshall Island population exposed in 1954. *N. Engl. J. Med.* **274**, 1392–1399, 1966.
- 66 Conard, R. A., B. M. Dobyns, W. W. Sutow. Thyroid neoplasia as a late effect of exposure to radioactive iodine in fallout. *JAMA*, **214**, 316–324, 1970.
- 67 Coombes, R. C., P. B. Greenberg, C. Hillyard, I. MacIntyre. Plasma-immunoreactive-calcitonin in patients with non-thyroid tumours. *Lancet*, **1**, 1080–1083, 1974.
- 68 Corwin, T. R. Medullary carcinoma of the thyroid. *Surg. Gyn. Obstet.* **138**, 453–458, 1974.
- 69 Cotton, G. E., C. A. Gorman, W. E. Mayberry. Suppression of thyrotropin (h-TSH) in serums of patients with myxedema of varying etiology treated with thyroid hormones. *New Engl. J. Med.* **285**, 529–533, 1971.
- 70 Crawford, C., J. Carter, I. Hales, A. Mullins, W. Payne, T. Reeve, K. Viner Smith. Malignant changes arising in a dysmorphogenetic goitre due to an isolated thyroglobulin deficiency. *Aust. N.Z.J. Med.* **3**, 184–188, 1973.
- 71 Crile, G. The endocrine dependency of certain thyroid cancers and the danger that hypothyroidism may stimulate their growth. *Cancer*, **10**, 119–1137, 1957.
- 72 Crile, G. Endocrine dependency of papillary carcinomas of the thyroid. *JAMA*, **195**, 101–104, 1966.

- 73 Crile, G. The endocrine dependency of papillary carcinomas of the thyroid. In: Tumours of the thyroid gland, pp 269–275. Edited by D. W. Smithers. Neoplastic disease at various sites, vol 6. Edinburgh and London, E & S. Livingstone, 1970.
- 74 Crile, G., W. A. Hawk. Aspiration biopsy of thyroid nodules. *Surg. Gynaecol. Obstet.* **136**, 241–245, 1973.
- 75 Crocker, E. F., A. F. McLaughlin, G. Kossoff, J. Jellins. The gray scale echographic appearance of thyroid malignancy. *J. clin. Ultrasound*, **2**, 305–306, 1974.
- 76 Croughs, R. J. M., W. N. Eastham, W. H. J. Hackeng, W. Schopman, Th. M. Feltman-Vroom, A. Dolman, G. Henneman. Een ACTH en calcitonine secernerend medullair schildkliercarcinoom. *Ned. T. Geneesk.* **116**, 1809, 1972.
- 77 Cuello, C., P. Correa, H. Eisenberg. Geographic pathology of thyroid carcinoma. *Cancer*, **23**, 230–239, 1969.
- 78 Cunliffe, W. J., M. M. Black, R. Hall, I. D. A. Johnston, P. P. Hudson, S. Shuster, T. V. Gudmunsson, G. F. Joplin, E. D. Williams, N. J. Y. Woodhouse, L. Galante, I. MacIntyre. A calcitonin secreting thyroid carcinoma. *Lancet* **2**, 63–66, 1968.
- 79 Dargent, M., J. Colon, B. Lahnèche. Metastatic thyroid cancer. In: Thyroid cancer, pp 268–279. Edited by C. E. Hedinger. UICC Monograph Series vol 12. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1969.
- 80 Davis, R. H., P. Fourman, J. W. G. Smith. Prevalence of parathyroid insufficiency after thyroidectomy. *Lancet*, **2**, 1432–1435, 1961.
- 81 Deftos, L. J., T. M. Murray, D. Powell, J. F. Habener, F. R. Singer, G. P. Mayer, J. T. Potts. Radioimmunoassays for parathyroid hormones and calcitonins. In: Calcium, parathyroid hormone and the calcitonins. Edited by R. V. Talmage and P. L. Munson. Excerpta Medica, Amsterdam, 1971.
- 82 DeGroot, L. J., E. Paloyan. Thyroid carcinoma and radiation. *JAMA*, **225**, 487–491, 1973.
- 83 Delarue, J., M. Tubiana, J. Dutreix. Cancer de la thyroïde traité par l'iodide radioactif. *Bull. Ass. franc. Cancer*, **40**, 263–271, 1953.
- 84 Dobyns, B. M., G. E. Shelline, J. B. Workman, E. A. Tompkins, W. M. McConahey, D. V. Becker. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J. clin. Endocr.* **38**, 976–998, 1974.
- 85 Doll, R., P. Paine, J. Waterhouse. Cancer incidence in five continents. UICC publication. Berlin, Heidelberg, New York. Springer, 1966.
- 86 Dolphin, G. W., D. C. Lloyd. The significance of radiation-induced chromosome abnormalities in radiological protection. *J. med. Genetics*, **11**, 181–189, 1974.
- 87 Donahower, G. F., O. P. Schumacher, J. B. Hazard. Medullary carcinoma of the thyroid, a cause of Cushing's syndrome. *J. clin. Endocr.* **28**, 1199–1204, 1968.
- 88 Donavan, J. K., P. L. T. Ilbery. Metastases from anaplastic thyroid carcinoma responding to radioiodine. *Clin. Radiol.* **22**, 401–404, 1971.
- 89 Doniach, I. The effect of radioactive iodine alone and in combination with methylthiouracil upon tumour production in the rat's thyroid gland. *Brit. J. Cancer*, **7**, 181–202, 1953.
- 90 Doniach, I., Comparison of the carcinogenic effect of X-radiation with radioactive iodine on the rat's thyroid gland. *Brit. J. Cancer* **11**, 67–76, 1956.
- 91 Doniach, I., E. D. Williams. The development of thyroid and pituitary tumours in the rat two years after partial thyroidectomy. *Brit. J. Cancer* **16**, 1296–1308, 1962.
- 92 Doniach, I., Tumour production in thyroids of rats given varying doses of radioactive iodine at birth. In: Thyroid cancer pp 174–182. Edited by C. E. Hedinger. UICC Monograph Series vol 12. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1969.
- 93 Doniach, I., Aetiological consideration of thyroid carcinoma. In: Tumours of the thyroid gland, pp 55–72. Edited by D. W. Smithers. Neoplastic disease at various sites, vol 6. Edinburgh and London, E. & S. Livingstone, 1970.
- 94 Doniach, I. Experimental thyroid tumours. In: Tumours of the thyroid gland, pp 73–99. Edited by D. W. Smithers. Neoplastic disease at various sites, vol 6. Edinburgh and London. E. & S. Livingstone, 1970.

- 95 Duffy, B. J., P. J. Fitzgerald. Thyroid cancer in childhood and adolescence. *Cancer*, **3**, 1018–1032, 1950.
- 96 Dunn, E. L., R. H. Nishiyama, N. W. Thompson. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Surgery*, **73**, 848–858, 1973.
- 97 Dunn, J. T., S. C. Ray. Changes in iodine metabolism and thyroglobulin structure in metastatic follicular carcinoma of the thyroid with hyperthyroidism. *J. clin. Endocr.* **36**, 1088–1096, 1973.
- 98 Editorial. Thyroid surgery and hypoparathyroidism. *Lancet*, **1**, 81–82, 1966.
- 99 Editorial. Use and abuse of thyroidectomy. *Brit. med. J.* **1**, 619–620, 1971.
- 100 Editorial. The solitary thyroid nodule. *Brit. med. J.* **4**, 310–311, 1973.
- 101 Editorial. Thresholds and low-level irradiation effects. *Lancet* **2**, 599–601, 1973.
- 102 Egloff, B., The hemangioendothelioma. In: *Thyroid cancer*, pp 52–59. Edited by C. E. Hedinger. UICC Monograph Series vol 12. Berlin, Heidelberg, New York, Springer 1969.
- 103 Einhorn, J., M. Hulten, J. Lindsten, H. Wicklund, P. Zetterqvist. Clinical and cytogenetic investigation in children of parents treated with radioiodine. *Acta Rad.* **11**, 193–208, 1972.
- 104 Eipe, J., S. A. Johnson, R. T. Kiamko, D. Bronsky. Hypoparathyroidism following ¹³¹I therapy for hyperthyroidism. *Arch. int. Med.* **121**, 270–272, 1968.
- 105 Ellenberg, A., L. Goldman, G. Gordan, S. Lindsay. Thyroid carcinoma in patients with hyperparathyroidism. *Surgery*, **51**, 708–717, 1962.
- 106 Elman, D. S., Familial association of nerve deafness with nodular goiter and thyroid carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **259**, 219–223, 1958.
- 107 Faglia, G., P. Beck-Peccoz, B. Ambrosi, C. Ferrari, P. Travaglini. The effects of a synthetic thyrotrophin releasing hormone (TRH) in normal and endocrinopathic subjects. *Acta Endocr.* **71**, 209–225, 1972.
- 108 Fairclough, P. D., R. J. Cryer, J. McAllister, L. Hawkins, A. E. Jones, M. McKendrick, R. Hall, G. M. Besser. Serum TSH responses to intravenously and orally administered TRH in man after thyroidectomy for carcinoma of the thyroid. *Clin. Endocr.* **2**, 351–359, 1973.
- 109 Federman, D. D. Hyperthyroidism due to functioning metastatic carcinoma of the thyroid. *Medicine*, **43**, 267–274, 1964.
- 110 Feldman, P. S., E. Horvath, K. Kovacks. Ultrastructure of three Hürthle cell tumors of the thyroid. *Cancer*, **30**, 1279–1285, 1972.
- 111 Field, J. B., C. McCammon, R. J. Valentine, S. Bernick, C. Orr, P. Starr. Failure of radioiodine to induce thyroid cancer in the rat. *Cancer Res.* **19**, 870–873, 1959.
- 112 Field, J. B., P. R. Larsen, K. Yamashita, K. Mashiter, A. Dekker. Demonstration of iodine transport defect but normal iodide organification in nonfunctioning nodules of human thyroid glands. *J. clin. Invest.* **52**, 2404–2410, 1973.
- 113 Field, J. B., P. R. Larsen, M. Kotani, T. Kariya, M. Kerins, G. Bloom. Biochemical heterogeneity and the diminished TSH responsiveness in human thyroid carcinoma. Abstr. Seventh intern. Thyroid Conference, Boston. Intern. Congress Series no 361, pag 91. Amsterdam. Excerpta Medica, 1975.
- 114 Fleischer, N., R. Burgus, W. Vale, T. Dunn, R. Guillemin. Preliminary observations on the effect of synthetic thyrotropin releasing factor on plasma thyrotropin levels in man. *J. clin. Endocr.* **31**, 109–112, 1970.
- 115 Flensburg, E. W., P. O. Schiøtz. Abnormal intradermal histamine reaction and elevated serum calcitonin in the syndrome of medullary carcinoma of the thyroid gland, pheochromocytoma and multiple mucosal neuromas. *Dan. med. Bull.* **21**, 20–26, 1974.
- 116 Fortner, J. G., P. A. George, S. S. Sternberg. Induced and spontaneous thyroid cancer in the syrian (golden) hamster. *Endocrinology*, **66**, 364–367, 1960.
- 117 Fourman, P., R. H. Davis, K. H. Jones, D. B. Morgan, J. W. G. Smith. Parathyroid insufficiency after thyroidectomy. *Brit. J. Surg.* **50**, 608–619, 1963.
- 118 Fourman, P., P. Royer. Calcium metabolism and the bone. pp 319–322. Second edition. Oxford and Edinburgh. Blackwell. 1968.

- 119 Franssila, K., Value of histologic classification of thyroid cancer. *Act. Path. Microbiol. Scand. Sect. A, suppl.* 225, 1971.
- 120 Franssila, K., E. Saxén. Histologic classification as a problem in the epidemiology of thyroid cancer. In: *Recent results in cancer research*, vol 39, pp 47–55. Edited by E. Grundmann and H. Tulinius. Berlin, Heidelberg, New York. Springer, 1972.
- 121 Franssila, K. Is the differentiation between papillary and follicular thyroid carcinoma valid? *Cancer*, **32**, 853–864, 1973.
- 122 Frazell, E. L., B. J. Duffy. Invasive papillary cancer of the thyroid. *J. clin. Endocr.* **14**, 1362–1366, 1954.
- 123 Fujimoto, Y., M. Akisada. Roentgenographic-histologic patterns of calcification in thyroid nodules. *Endocr. Jap.* **17**, 263–272, 1970.
- 124 Fujimoto, Y., A. Oka, S. Nagataki. Occurrence of papillary carcinoma in hyperfunctioning thyroid nodule. *Endocr. Jap.* **19**, 371–374, 1972.
- 125 Fulthorpe, A. J., I. M. Roitt, D. Doniach, K. Couchman. A stable sheep cell preparation for detecting thyroglobulin auto-antibodies and its clinical applications. *J. clin. Path.* **14**, 654–661, 1961.
- 126 Gaal, J. M., E. Horvath, K. Kovacs. Ultrastructure of two cases of anaplastic giant cell tumor of the human thyroid gland. *Cancer*, **35**, 1273–1279, 1975.
- 127 Galvan, G., G. B. Pohl. Feinnadelpunktion und zytologische Auswertung von 2523 kalten strumaknoten. *Dtsch. med. Wschr.* **98**, 2107–2110, 1973.
- 128 Ganatra, R. D., S. H. Atmaran, S. M. Sharma. An unusual site of radioiodine concentration in a patient with thyroid cancer. *J. nucl. Med.* **13**, 777, 1972.
- 129 Gerlings, P. G., Stralentrauma van pharynx en larynx. *Ned. T. Geneesk.* **113**, 1045–1050, 1969.
- 130 Ghose, M. K., S. M. Genuth, R. M. Abellera, S. Friedman, I. Lidsky. Functioning primary thyroid carcinoma and metastases producing hyperthyroidism. *J. clin. Endocr.* **33**, 639–646, 1971.
- 131 Ginsburg, E., B. Catz, C. L. Nelson, B. M. Kozikowski, E. L. Chesne. Hyperthyroidism secondary to metastatic functioning thyroid carcinoma. *Ann. int. Med.* **58**, 684–690, 1963.
- 132 Glenner, G. G., W. Terry, M. Harada, G. Isersky, D. Page. Amyloid fibril proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analyses. *Science*, **172**, 1150–1151, 1971.
- 133 Goldberg, R. C., I. J. Chaikoff. Development of thyroid neoplasms in the rat following a single injection of radioactive iodine. *Proc. Soc. exp. Biol.* **76**, 563–566, 1951.
- 134 Goldberg, R. C., I. J. Chaikoff. Induction of thyroid cancer in the rat by radioactive iodine. *Arch. Path.* **53**, 22–28, 1952.
- 135 Goldsmith, R. E. Radioisotope therapy for Graves' disease. *Mayo Clin. Proc.* **47**, 953–961, 1972.
- 136 Gonzalez-Barcena, D., A. J. Kastin, D. S. Schalch, E. Perez-Pasten, A. Ramirez-Villaba, A. V. Schally. Different response to infusion of TRH. *Clin. Res.* **20**, 427, 1972.
- 137 Goolden, A. W. G., The effect of radiation on the thyroid gland. In: *Modern trends in endocrinology* pp 250–277. Edited by F. T. G. Prunty and H. Gardiner-Hill. Vol. 4. London, Butterworths, 1972.
- 138 Gordon, P. R., A. G. Huvo, E. W. Strong. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer*, **31**, 915–924, 1973.
- 139 Gottlieb, J. A., C. S. Hill, M. L. Ibanez, R. L. Clark. Chemotherapy of thyroid cancer. *Cancer*, **30**, 848–853, 1972.
- 140 Gottlieb, J. A., C. S. Hill. Chemotherapy of thyroid cancer with adriamycin. Experience with 31 patients. *New Engl. J. Med.* **290**, 193–197, 1974.
- 141 Goudie, R. B., Thyroiditis and thyroid carcinoma. In: *Tumors of the thyroid gland*. pp 292–304. Edited by A. Appaix. Basel and New York. S. Karger. 1966.
- 142 Gray, T. K., F. A. Bieberdorf, J. S. Fordtran. Thyrocalcitonin and jejunal absorption of calcium, water and electrolytes in normal subjects. *J. clin. Invest.* **52**, 3084–3088, 1973.

- 143 Greenspan, F. S., J. M. Lowenstein, M. N. West, M. D. Okerlund. Immunoreactive material to bovine TSH in plasma from patients with thyroid cancer. *J. clin. Endocr.* **35**, 795–798, 1972.
- 144 Groesbeck, H. P. Evaluation of routine scintiscanning of nontoxic thyroid nodules. I. The preoperative diagnosis of thyroid carcinoma. *Cancer*, **12**, 1–5, 1959.
- 145 Haber, M. H., P. Lipkovic. Thyroid cancer in Hawaii. *Cancer*, **25**, 1224–1227, 1970.
- 146 Hackeng, W. H. L., A. P. M. Schellekens, W. Schopman. A radioimmunoassay for human calcitonin. *Horm. Metab. Res.* **2**, 311–312, 1970.
- 147 Haff, R. Technical factors influencing morbidity in thyroid operations. *Amer. J. Surg.* **126**, 383–386, 1973.
- 148 Hakama, M., Different world thyroid cancer rates. In: *Thyroid cancer* pp 66–71. Edited by C. E. Hedinger. UICC Monograph Series vol 12. Berlin, Heidelberg, New York. Springer, 1969.
- 149 Hall, R., J. Amos, B. J. Ormston. Radioimmunoassay of human serum thyrotrophin. *Brit. med. J.* **1**, 582–585, 1971.
- 150 Hall, W. H., The role of initiating and promoting factors in the pathogenesis of tumors of the thyroid. *Brit. J. Cancer* **2**, 273–280, 1948.
- 151 Halnan, K. E., Influence of age and sex on incidence and prognosis of thyroid cancer. *Cancer*, **19**, 1534–1536, 1966.
- 152 Hamburger, J. I., P. Desai. Mannitol augmentation of ^{131}I uptake in the treatment of thyroid carcinoma. *Metabolism*, **15**, 1055–1058, 1966.
- 153 Hamburger, J. I., Diuretic augmentation of ^{131}I uptake in inoperable thyroid cancer. *New Engl. J. Med.* **280**, 1091–1093, 1969.
- 154 Hamburger, J. I., D. A. Meier. Cancer following treatment of an autonomously functioning thyroid nodule with sodium iodide ^{131}I . *Arch. Surg.* **103**, 762–764, 1971.
- 155 Hanfort, J. M., E. H. Quimby, V. K. Frantz. Cancer arising many years after radiation therapy. *JAMA* **181**, 404–410, 1962.
- 156 Hansen, J., K. Kjøldorff. Fine-needle biopsy of thyroid lesions. *New Engl. J. Med.* **291**, 851, 1974.
- 157 Haran-Ghera, N., P. Pullar, J. Furth. Induction of thyrotropin-dependent thyroid-tumors by thyrotropes. *Endocrinology*, **66**, 694–701, 1960.
- 158 Hargadine, J. R., In: *Protein and polypeptide hormones*. Edited by M. Margoulies. Excerpta medica international congress series no. 191, part 3, pp 596–601. Amsterdam, New York, Excerpta medica. 1969.
- 159 Hargadine, J. R., J. M. Lowenstein, F. S. Greenspan. Elevated serum TSH in human thyroid cancer. *Oncology*, **24**, 172–180, 1970.
- 160 Harness, J. K., N. W. Thompson, R. N. Nishiyama. Childhood thyroid carcinoma. *Arch. Surg.* **102**, 278–284, 1971.
- 161 Harness, J. K., N. W. Thompson, J. C. Sisson, W. H. Beierwaltes. Differentiated thyroid carcinomas. Treatment of distant metastases. *Arch. Surg.* **108**, 410–419, 1974.
- 162 Hayek, A., E. M. Chapman, J. D. Crawford. Longterm results of treatment of thyrotoxicosis in children and adolescents with radioactive iodine. *N. Engl. J. Med.* **283**, 949–953, 1970.
- 163 Haynie, T. P., M. M. Nofal, W. H. Beierwaltes. Treatment of thyroid carcinoma with ^{131}I . Results at fourteen years. *JAMA*, **183**, 303–306, 1963.
- 164 Haynie, T. P., W. H. Beierwaltes. Hematologic changes observed following ^{131}I -therapy for thyroid carcinoma. *J. nucl. Med.* **4**, 85–91, 1963.
- 165 Hays, M. T., D. H. Solomon, G. N. Beall. Suppression of human thyroid function by antibodies to bovine thyrotropin. *J. clin. Endocr.* **27**, 1540–1549, 1967.
- 166 Hazard, J. B., W. A. Hawk, G. Crile. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity. *J. clin. Endocr.* **19**, 152–161, 1959.
- 167 Hazard, J. B., Nomenclature of thyroid tumours. In: *Thyroid neoplasia*, pp 3–38. Edited by S. Young and D. R. Inman. London and New York, Academic Press, 1968.
- 168 Hedinger, C., Klassifizierung der Schilddrüsentumoren. *Schweiz. med. Wschr.* **105**, 997–1000, 1975.

- 169 Hempelmann, L. H., Radiation exposure and thyroid cancer in man. In: *Thyroid cancer*, pp 103–111. Edited by C. E. Hedinger. UICC Monograph Series vol 12. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1969.
- 170 Henk, J. M., Kirkman, G. M. Owen. Whole-body scanning and ^{131}I therapy in the management of thyroid carcinoma. *Brit. J. Rad.* **45**, 369–376, 1972.
- 171 Hennemann, G., J. H. Mellink. The chances of genetic damage in the progeny of a woman treated with ^{131}I . 1Clinical problem and estimation of radiation dose to the gonads. *Folia Med. Neerl.* **11**, 40–47, 1968.
- 172 Hennessy, J. F., S. A. Wells, D. A. Ontjes, C. W. Cooper. A comparison of pentagastrin injection and calcium infusion as provocative agents for the detection of medullary carcinoma of the thyroid. *J. clin. Endocr.* **39**, 487–495, 1974.
- 173 Herle, A. J. van, R. P. Uller. Elevated serum thyroglobulin. A marker of metastases in differentiated thyroid carcinomas. *J. clin. Invest.* **56**, 272–277, 1975.
- 174 Hershman, J. M., J. A. Pittman. Response to synthetic thyrotropin-releasing hormone in man. *J. clin. Endocr.* **31**, 457–460, 1970.
- 175 Hershman, J. M., J. A. Pittman. Utility of the radioimmunoassay of serum thyrotrophin in man. *Ann. int. Med.* **74**, 481–490, 1971.
- 176 Hersman, J. M., C. L. Edwards. Serum thyrotropin (TSH) levels after thyroid ablation compared with TSH levels after exogenous bovine TSH. *J. clin. Endocr.* **34**, 814–818, 1972.
- 177 Hiemstra, H. R., Schildkliercarcinoom na vroegere röntgenbestraling van de hals. *Ned. T. Geneesk.* **105**, 233–237, 1961.
- 178 Hill, C. S., M. L. Ibanez, N. A. Samaan. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid gland. *Medicine*, **52**, 141–171, 1973.
- 179 Hine, G. J., R. E. Johnston. Absorbed dose from radionuclides. *J. nucl. Med.* **11**, 468–469, 1970.
- 180 Hirabayashi, R. N., S. Lindsay. Carcinoma of the thyroid gland: a statistical study of 390 patients. *J. clin. Endocr.* **21**, 1596–1610, 1961.
- 181 Hirabayashi, R. N., S. Lindsay. The relation of thyroid carcinoma and chronic thyroiditis. *Surg., Gynaecol. Obstet.* **121**, 243–247, 1965.
- 182 Hollingsworth, J. W., Delayed radiation effects in survivors of the atomic bombings: review of the findings of the Atomic Bomb Casualty Commission, 1947–1959. *N. Engl. J. Med.* **263**, 481–487, 1960.
- 183 Hör, G., K. Kempen, M. Droese, P. Heidenreich, H. Langhammer. Szintigrafische Untersuchungen in der Differential Diagnose von gutartigen und bösartigen Schilddrüsenerkrankungen mit ^{67}Ga . *Acta Endocr.* **74**, suppl. 179, 77–78, 1973.
- 184 Höschl, R., J. Nemec, J. Silink, J. Kubal. Acute radiation oedema of perithyroid tissues. *Nuklearmedizin* **5**, 68–74, 1965.
- 185 Hossain, M., Vitamin-D intoxication during treatment of hypoparathyroidism. *Lancet*, **1**, 1149–1151, 1970.
- 186 Howard, N., D. W. Smithers. Radiotherapy of carcinoma of the thyroid.: Tumours of the thyroid gland, pp 259–268. Edited by D. W. Smithers. *Neoplastic disease at various sites*, vol 6. Edinburgh and London, E. & S. Livingstone, 1970.
- 187 Hüfner, M., W. Papke, K. H. Gless, H. Munzinger, H. D. Röhr. Function of the pituitary thyroid axis in totally thyroidectomized patients during and after suppression with high doses of thyroxine. *Abstr.* **68**, 6th Annual meeting of the European thyroid association. *Endocrinologia experimentalis*, **8**, 220, 1974.
- 188 Hutter, R. V. P., L. Frazell, F. W. Foote. Elective radical neck dissection: an assessment of its use in the management of thyroid cancer. *Cancer*, **20**, 87–92, 1970.
- 189 Ibanez, M. L., W. O. Russell, J. Albores-Saavedra, P. Lampertico, E. C. White, R. L. Clark. Thyroid carcinoma, biologic behavior and mortality. Postmortem findings in 42 cases, including 27 in which the disease was fatal. *Cancer*, **19**, 1039–1052, 1966.
- 190 Ibanez, M. L., V. W. Cole, W. O. Russell, R. L. Clark. Solid carcinoma of the thyroid gland. *Cancer*, **20**, 706–723, 1967.
- 191 ICRP Publication 16. Protection of the patient in x-ray diagnosis. A report prepared by a

- task group of committee 3 of the International Commission on Radiological Protection. Oxford, New York, Toronto. Pergamon Press 1970.
- 192 ICRP Publication 17. Protection of the patient in radionuclide investigations. A report prepared for the International Commission on Radiological Protection. Oxford, New York, Toronto. Pergamon Press, 1971.
 - 193 Ingbar, S. H., K. A. Woeber. The thyroid gland. In: Textbook of Endocrinology, p 144, Edited by R. H. Williams. Fourth edition. Philadelphia, London, Toronto. W. B. Saunders. 1968.
 - 194 Jaarboek van Kankeronderzoek en kankerbestrijding in Nederland. Amsterdam J. H. de Bussy, 1967–1972.
 - 195 Jablon, S., K. Tachikawa, J. L. Belsky, A. Steer. Cancer in Japanese exposed as children to atomic bombs. *Lancet*, 1, 927–931, 1971.
 - 196 Jackson, C. E., A. H. Tashjian, M. A. Block. Detection of medullary thyroid cancer by calcitonin assay in families. *Ann. int. Med.* 78, 845–852, 1973.
 - 197 Jao, W., V. E. Gould. Ultrastructure of anaplastic (spindle and giant cell) carcinoma of the thyroid. *Cancer*, 35, 1280–1292, 1975.
 - 198 Jelliffe, A. M., K. M. Jones. Leukaemia after ^{131}I therapy for thyroid cancer. *Clin. Rad.* 11, 134–135, 1960.
 - 199 Jereb, B., T. Löwhagen. Carcinoma of the thyroid in children and young adults. *Acta Radiol.* 11, 411–421, 1972.
 - 200 Johnson, P. M. Thyroid and whole body scanning. In: The thyroid, pp 228–232. Edited by S. C. Werner and S. H. Ingbar. Third edition, New York and London. Harper & Row. 1971.
 - 201 Johnson, R. W. P., N. C. Saha. The so-called aberrant thyroid. *Brit. med. J.*, 1, 1668–1669, 1962.
 - 202 Jones, K. H., P. Fourman. Edetic-acid test of parathyroid insufficiency. *Lancet*, 2, 119–121, 1963.
 - 203 Jones, K. H., P. Fourman. Prevalence of parathyroid insufficiency after thyroidectomy. *Lancet*, 2, 121–124, 1963.
 - 204 Kaplan, E. L., B. M. Jaffe, G. W. Peskin, A new provocative test for the diagnosis of the carcinoid syndrome. *Amer. J. Surg.* 123, 173–179, 1972.
 - 205 Kaplan, L., A. D. Katz, C. Ben-Isaac, S. G. Massry. Malignant neoplasms and parathyroid adenoma. *Cancer*, 28, 401–407, 1971.
 - 206 Kaplan, W. D., B. L. Holman, H. A. Selenkow, M. A. Davis, R. A. Holmes, A. T. Isitman, H. L. Chandler. 67-Ga-citrate and the nonfunctioning thyroid nodule. *J. nucl. Med.* 15, 424–427, 1974.
 - 207 Kendall, L. W., R. E. Condon. Prediction of malignancy in solitary thyroid nodules. *Lancet*, 1, 1071–1073, 1969.
 - 208 Kennedy, J. S., J. A. Thomson, W. M. Buchanan. Amyloid in the thyroid. *Quart. J. Med.*, new series, 43, 127–143, 1974.
 - 209 Kersen, F. van, W. J. Sluiter, P. N. Wijnandts, W. Vaalburg. The advantages of a specific thyroxine assay in combination with a triiodothyronine resin uptake test: The free thyroxine index. *Folia med. Neerl.* 15, 177–183, 1972.
 - 210 Kersen, F. van; TRH, TSH en schildklierfunctie. Diss. Groningen, 1973.
 - 211 Keston, A. S., R. P. Ball, V. K. Frantz, W. W. Palmer. Storage of radioactive iodine in a metastasis from thyroid carcinoma. *Science*, 95, 362–363, 1942.
 - 212 Khairi, R. M., A. R. N. Dexter, N. J. Burzynski, C. C. Johnston. Mucosal neuroma, pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: multiple endocrine neoplasia type 3. *Medicine*, 54, 89–112, 1975.
 - 213 Kogut, M. D., S. A. Kaplan, P. J. Collipp, T. Tiamsic, D. Boyle. Treatment of hyperthyroidism in children. *N. Engl. J. Med.* 272, 217–221, 1965.
 - 214 Kølendorf, K., J. B. Hansen, L. Engberg, T. Friis, J. Lindenberg. Fine needle and open biopsy in thyroid disorders. *Acta Chir. Scand.* 141, 20–23, 1975.
 - 215 Kreps, E. M., S. M. Kreps, S. I. Kreps. Treatment of hyperthyroidism with sodium iodide-I 131. Carcinoma of the thyroid after 20 years. *JAMA*, 226, 774–775, 1973.

- 216 Krementz, E., R. Yeager, W. Hawley, R. Weichert. The first 100 cases of parathyroid tumor from Charity Hospital of Louisiana. *Ann. Surg.* **173**, 872–879, 1971.
- 217 Krishnamurthy, G. T., W. H. Bland. Diagnostic and therapeutic implications of long-term radioisotope scanning in the management of thyroid cancer. *J. nucl. Med.* **13**, 924–927, 1972.
- 218 Kyriakides, G., H. Sosin. Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Ann. Surg.* **179**, 295–299, 1974.
- 219 Leeper, R. D. The effect of ^{131}I therapy on survival of patients with metastatic papillary or follicular thyroid carcinoma. *J. clin. Endocr.* **36**, 1143–1152, 1973.
- 220 Lemarchand-Béraud, Th., L. Valenta, A. Vannotti. Biochemical differences between normal and cancerous thyroid tissues. In: *Thyroid cancer*, pp 205–216. Edited by C. E. Hedinger. UICC Monograph Series, vol 12. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1969.
- 221 Lemarchand-Béraud, Th., B. R. Scazziga, A. Vannotti. Plasma thyrotrophin levels in thyroid disease and effect of treatment. *Acta Endocr.*, **62**, 593–606, 1969.
- 222 Levan, G., F. Mittelman, M. Telenius. Chromosomes in Sipple's syndrome. *Lancet*, **1**, 1510, 1973.
- 223 Lewallen, C. G., J. T. Godwin. Acute myelogenous leukemia complicating radioactive iodine therapy of thyroid cancer. *Amer. J. Roentg.* **89**, 610–617, 1963.
- 224 Liechty, R. D. Discussion. *Arch. Surg.* **100**, 336, 1970.
- 225 Lindsay, S., G. D. Potter, G. E. Shelline, I. L. Chaikoff. Induction of neoplasms in the thyroid gland of the rat by X-irradiation of the gland. *Cancer Res.* **21**, 9–16, 1961.
- 226 Lindsay, S. The experimental production of thyroid neoplasms in the rat by irradiation. In: *Thyroid neoplasia*, pp 279–289. Edited by S. Young and D. R. Inman. London and New York, Academic Press, 1968.
- 227 Lindsay, S., C. W. Nickols, I. J. Chaikoff. Naturally occurring thyroid carcinoma in the rat. Similarities to human medullary carcinoma. *Arch. Path.* **86**, 353–364, 1968.
- 228 Lissitzky, S. Thyroglobulin and other iodinated proteins in relation to cancerous thyroid tissue. In: *Thyroid cancer* pp 217–224. Edited by C. E. Hedinger. UICC Monograph Series vol 12. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1969.
- 229 Little, J. B. Environmental hazards; Ionizing radiation. *New Engl. J. Med.* **275**, 929–938, 1966.
- 230 LiVolsi, V. A., K. H. Perzin, L. Savetski. Carcinoma arising in median ectopic thyroid (including thyroglossal duct tissue). *Cancer* **34**, 1303–1315, 1974.
- 231 Ljungberg, O., E. Cederquist, W. von Studnitz. Medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma: A familial chromaffinomatosis. *Brit. med. J.* **1**, 279–281, 1967.
- 232 Ljunggren, J. G., T. Löwhagen, B. Hjern. The formation of thyroglobulin in human thyroid medullary carcinoma. *Acta endocr.* **74**, 105–110, 1973.
- 233 Macgregor, C. A., D. P. Ham. Hormonal dependent anaplastic thyroid carcinoma: a case report. *Surgery*, **71**, 56–59, 1972.
- 234 Matovinovic, J., M. S. Leahy, W. F. Armstrong, H. C. Hill. The effect of environment on the growth and function of rat thyroid transplant tumours. In: *Thyroid neoplasia*, pp 211–248. Edited by S. Young and D. R. Inman. London and New York. Academic Press, 1968.
- 235 Mayberry, W. E., H. Gharib, J. M. Bilstad, G. W. Sizemore. Radioimmunoassay for human thyrotropin. *Ann. int. Med.* **74**, 471–480, 1971.
- 236 McConnon, J. K., C. von Westarp, R. I. Mitchell. Follicular carcinoma of the thyroid with functioning metastases and clinical hyperthyroidism. *J. can. med. Ass.* **112**, 724–727, 1975.
- 237 McCormack, K. R. Bone metastases from thyroid carcinoma. *Cancer*, **19**, 181–184, 1966.
- 238 McCormack, K. R., G. E. Sheline. Retropharyngeal spread of carcinoma of the thyroid. *Cancer*, **26**, 1366–1369, 1970.
- 239 McCowen, K. D., F. D. Hofeld, N. Ghaed, R. A. Adler, T. Verdon. Low dose radioiodine thyroid ablation in postsurgical thyroid cancer patients. *J. nucl. Med.* **16**, 549, 1975.
- 240 McDermott, W. V., W. S. Morgan, E. Hamlin, O. Cope. Cancer of the thyroid. *J. clin. Endocr.* **14**, 1336–1354, 1954.

- 241 McDougall, I. R., J. S. Kennedy, J. A. Thomson. Thyroid carcinoma following iodine-I ¹³¹ therapy. Report of a case and review of the literature. *J. clin. Endocr.* **33**, 287–292, 1971.
- 242 McDougall, I. R., Thyroid cancer after iodine-131 therapy. *JAMA*, **227**, 438, 1974.
- 243 Meissner, W. A., Undifferentiated carcinomas of the thyroid. In: *Thyroid cancer*, pp 36–43. Edited by C. E. Hedinger. UICC Monograph Series vol 12. Berlin, Heidelberg, New York. Springer, 1969.
- 244 Melvin, K. E. W., A. H. Tashjian, C. E. Cassidy. Cushing's syndrome caused by ACTH and calcitonin secreting medullary carcinoma of the thyroid. *Metabolism*, **19**, 831–838, 1970.
- 245 Melvin, K. E. W., H. H. Miller, A. H. Tashjian. Early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland by means of calcitonin assay. *New Engl. J. Med.* **285**, 1115–1120, 1971.
- 246 Melvin, K. E. W., A. H. Tashjian, H. H. Miller. Studies in familial (medullary) thyroid carcinoma. *Recent Prog. Horm. Res.* pp 399–470. Edited by E. B. Astwood. Vol 28. New York. Academic Press, 1972.
- 247 Melvin, K. E. W. The paraneoplastic syndromes associated with carcinoma of the thyroid gland. *Ann. New York Acad. Sci.*, **230**, 378–390, 1974.
- 248 Meyer, J. S., W. Abdel-Bari. Granules and thyrocalcitonin-like activity in medullary carcinoma of the thyroid gland. *New Engl. J. Med.* **278**, 523–529, 1968.
- 249 Meyer, J. S., W. E. Hutton, A. D. Kenny. Medullary carcinoma of the thyroid gland. Subcellular distribution of calcitonin and relationship between granules and amyloid. *Cancer*, **31**, 433–441, 1973.
- 250 Michie, W., J. M. Stowers, S. C. Frazer, A. Gunn. Thyroidectomy and the parathyroids. *Brit. J. Surg.* **52**, 503–513, 1965.
- 251 Milhaud, G., C. Calmettes, J-P. Raymond, J. Bignon, M. S. Moukhtar. Carcinoïde sécrétant de la thyrocalcitonine. *Comptes rendues, Acad. Sci. (D)*, **270**, 2195–2203, 1970.
- 252 Milhaud, G., C. Calmette, J. Taboulet, A. Julienne, M. S. Moukhtar. Hypersecretion of calcitonin in neoplastic conditions. *Lancet*, **1**, 462–463, 1974.
- 253 Miller, H. H., K. E. W. Melvin, J. M. Gibson, A. H. Tashjian. Surgical approach to early familial medullary carcinoma of the thyroid gland. *Amer. J. Surg.* **123**, 438–443, 1972.
- 254 Miller, R. W. Delayed radiation effects in atomic-bomb survivors. *Science*, **166**, 569–574, 1969.
- 255 Modan, B., D. Baidatz, H. Mart, R. Steinitz, S. G. Levin. Radiation-induced head and neck tumours. *Lancet* **1**, 277–279, 1974.
- 256 Molnar, G. D., M. Y. Colby, L. B. Woolner. Demonstration of thyroid-stimulating-hormone dependence in a case of metastatic carcinoma of thyroid origin. *Mayo Clin. Proc.* **38**, 280–288, 1963.
- 257 Mosmans-Smits, A. A. H., J. W. M. van der Meer. Amyloid goitre. Report of a case and a brief review of literature. *Neth. J. Med.*, **17**, 115–120, 1974.
- 258 Munting, J. D. K., Chirurgische behandeling van schildkliercarcinoom. Diss. Leiden, 1969.
- 259 Munzinger, U. Amyloidstruma. *Schweiz. med. Wschr.* **104**, 1131–1136, 1974.
- 260 Myers, W. G. Radioiodine-123 for medical research and diagnosis. In: *Recent advances in nuclear medicine*, pp 131–160. Edited by J. H. Lawrence. Vol 4. New York, London. Grune and Stratton, 1974.
- 261 Nadler, N. J., M. G. Mandavia, C. P. Leblond. Influence of pre-irradiation on thyroid tumour genesis by low iodine diet in the rat. In: *Thyroid cancer* pp 125–130. Edited by C. E. Hedinger. UICC Monograph Series vol 12. Berlin, Heidelberg, New York. Springer, 1969.
- 262 Němec, J., K. Šilink, M. Neradilová, V. Zamrazil, S. Váňa, V. Čeřková. The use of thyroid-stimulating hormone/edecrine pretreatment in the radioiodide therapy of metastatic thyroid cancer. *Neoplasma*, **19**, 125–133, 1972.
- 263 Nishiyama, R. H., R. W. Smidt, J. G. Batsakis. Carcinoma of the thyroid gland in children and adolescents, *JAMA* **181**, 1034–1038, 1962.

- 264 Nishiyama, R. H., E. L. Dunn, N. W. Thompson. Anaplastic spindle-cell and giant-cell tumors of the thyroid gland. *Cancer*, **30**, 113–127, 1972.
- 265 Noguchi, S., A. Noguchi, N. Murakami. Papillary carcinoma of the thyroid I. Developing pattern of metastasis. *Cancer*, **26**, 1053–1062, 1970.
- 266 Odell, W. D., J. F. Wilber, R. D. Utiger. Studies of thyrotropin physiology by means of radioimmunoassay. *Recent Prog. Horm. Res.* pp 47–85, Edited by E. B. Astwood. Vol. 23. New York, 1967.
- 267 Ogburn, P., B. Black. Primary hyperparathyroidism and papillary adenocarcinoma of the thyroid. *Mayo Clin. Proc.* **31**, 295–301, 1956.
- 268 Olen, E., G. H. Klinck. Hyperthyroidism and thyroid cancer. *Arch. Path.* **81**, 531–535, 1966.
- 269 Oppenheimer, J. H. Thyroid hormones in liver. *Mayo Clin. Proc.* **47**, 854–863, 1972.
- 270 Ozarda, A., U. Ergin, M. A. Bender. Chronic myelogenous leukaemia following ¹³¹I therapy for metastatic thyroid carcinoma. *Amer. J. Roentg.* **85**, 914–918, 1961.
- 271 Paloyan, E., A. Scanu, F. H. Straus, J. R. Pickleman, D. Paloyan. Familial pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, parathyroid adenomas. *JAMA* **214**, 1443–1447, 1970.
- 272 Parfitt, A. M. Vitamin-D treatment in hypoparathyroidism. *Lancet*, **2**, 614–615, 1970.
- 273 Parker, L. N., J. L. Belsky, T. Mandai, W. J. Blot, R. Kawate. Serum thyrotropin level and goiter in relation to childhood exposure to atomic radiation. *J. clin. Endocr.* **37**, 797–803, 1973.
- 274 Parker, L. N., J. L. Belsky, T. Yamamoto, S. Kawamoto, R. J. Keehn. Thyroid carcinoma after exposure to atomic radiation. *Ann. int. Med.* **80**, 600–604, 1974.
- 275 Parthemore, J. G., D. Bronzert, G. Roberts, L. J. Deftos. A short calcium infusion in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *J. clin. Endocr.* **39**, 108–111, 1974.
- 276 Pearse, A. G. E. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J. Histochem. Cytochem.* **17**, 303–313, 1969.
- 277 Pearse, A. G. E., J. M. Polak. Neural crest origin of the endocrine polypeptide cells of the gastrointestinal tract and the pancreas. *Gut* **12**, 783–788, 1971.
- 278 Pearse, A. G. E., S. W. B. Ewen, J. M. Polak. The genesis of APUDamyloid in endocrine polypeptide tumours: histochemical distinction from immunamyloid. *Virchows Arch. Abt. B* **10**, 93–107, 1972.
- 279 Pearson, K. D., S. A. Wells, H. R. Keiser. Familial medullary carcinoma of the thyroid, adrenal pheochromocytoma and parathyroid hyperplasia. *Radiology*, **107**, 249–256, 1973.
- 280 Petro, A. B., J. D. Hardy. The association of parathyroid adenoma and non-medullary carcinoma of the thyroid. *Ann. Surg.* **181**, 118–119, 1975.
- 281 Pifer, J. W., E. T. Toyooka, R. W. Murray, R. W. Ames, L. H. Hempelmann. Neoplasms in children treated with X-rays for thymic enlargement. 1 Neoplasms and mortality. *J. Natl. Cancer Inst.* **31**, 1333–1356, 1963.
- 282 Pilch, B. Z., C. R. Kahn, A. S. Ketcham, D. Henson. Thyroid cancer after radioactive iodine diagnostic procedures in childhood. *Pediatrics*, **51**, 898–902, 1973.
- 283 Pincus, R. A., S. Reichlin, L. H. Hempelmann. Thyroid abnormalities after radiation exposure in infancy. *Ann intern. Med.* **66**, 1154–1164, 1967.
- 284 Pochin, E. E., R. M. Cunningham, G. Hilton. Quantitative measurements of radioiodine retention in thyroid carcinoma. *J. clin. Endocr.* **14**, 1300–1308, 1954.
- 285 Pochin, E. E. Leukaemia following radioiodine treatment of thyrotoxicosis. *Brit. med. J.* **2**, 1545, 1960.
- 286 Pochin, E. E. Prospects from the treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Clin. Radiol.* **18**, 113–125, 1967.
- 287 Pochin, E. E. Thyroid adenocarcinoma, a functioning tumour. *Lancet* **1**, 94–98, 1969.
- 288 Pochin, E. E. Long term hazards of radioiodine treatment of thyroid carcinoma. In: *Thyroid cancer*, pp 293–304. Edited by C. E. Hedinger. UICC Monograph Series vol 12. Berlin, Heidelberg, New York. Springer 1969.

- 289 Pochin, E. E. Radioiodine therapy of thyroid cancer. *Sem. nucl. Med.* **1**, 503–515, 1971.
- 290 Potter, G. D., S. Lindsay, I. L. Chaikoff. Induction of neoplasms in rat thyroid glands by low doses of radioiodine. *Arch. Path.* **69**, 257–268, 1960.
- 291 Purves, H. D., W. E. Griesbach. Studies on experimental goitre: VIII. Thyroid tumours in rats treated with thiourea. *Brit. J. exp. Path.* **28**, 46–53, 1947.
- 292 Rafla, S., Anaplastic tumors of the thyroid. *Cancer* **23**, 668–677, 1969.
- 293 Rall, J. E., J. B. Alpers, C. G. Lewallen, M. Sonnenberg, M. Berman, R. W. Rawson. Radiation pneumonitis and fibrosis: a complication of radioiodine treatment of pulmonary metastases from cancer of the thyroid. *J. clin. Endocr.* **17**, 1263–1276, 1957.
- 294 Rallison, M. L., B. M. Dobyns, R. F. Keating, J. E. Rall, F. H. Tyler. Thyroid disease in children. A survey of subjects potentially exposed to fallout radiation. *Amer. J. Med.* **56**, 457–463, 1974.
- 295 Ramalingaswami, V. Iodine and thyroid cancer in man. In: *Thyroid cancer*, pp 111–123. Edited by C. E. Hedinger. UICC Monograph Series, vol 12. Berlin, Heidelberg, New York. Springer, 1969.
- 296 Rawson, R. W., R. D. Leeper. Treatment of thyroid cancer with radioactive iodine. In: *Nuclear Medicine*. Edited by W. H. Blahd. Second edition, pp 735–750. New York. McGraw-Hill, 1971.
- 297 Rayfield, E. J., R. H. Nishiyama, C. Sisson. Small cell tumors of the thyroid. *Cancer*, **28**, 1023–1030, 1971.
- 298 Reeve, T. S., I. B. Hales, K. V. Smith, N. A. Fowler. Carcinoma of the thyroid in a patient treated with radioiodine for hyperthyroidism. *Med. J. Austr.* **1**, 993–996, 1973.
- 299 Refetoff, S., J. Harrison, B. T. Karanfilski, E. L. Kaplan, L. J. de Groot, C. Bekerman. Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood. *N. Engl. J. Med.* **292**, 171–175, 1975.
- 300 Rhodes, B. A., H. N. Wagner. Radiation physics; radiation safety. In: *The thyroid*, pp 180–182. Edited by S. C. Werner and S. H. Ingbar. Third edition. New York and London, Harper & Row, 1971.
- 301 Robbins, J., J. E. Rall, R. A. Conard. Late effects of radioactive iodine in fallout. *Ann int. Med.* **66**, 1214–1242, 1966.
- 302 Robbins, J., B. Weathers. Iodinated serum proteins in functional thyroid carcinoma. *Cancer Res*, **26**, 492–499, 1966.
- 303 Robbins, J., J. E. Rall, P. Gordon. The thyroid and iodine metabolism. In: *Duncan's diseases of metabolism*. Edited by P. K. Bondy and L. E. Rosenberg. Seventh edition, pp 1009–1104. Philadelphia, London. Toronto; Saunders, 1974.
- 304 Rogers, J. D., R. Lindberg, C. S. Hill, E. Gehan. Spindle and giant cell carcinoma of the thyroid: a different therapeutic approach. *Cancer*, **34**, 1328–1332, 1974.
- 305 Roos, J., J. B. van der Schoot. The uptake of Gallium-67 in euthyroid patients with multinodular goitre. *Acta med. Scand.* **194**, 225–228, 1973.
- 306 Rose, R. G., J. E. Hartfield, M. P. Kelsey, E. J. Macdonald. The association of thyroid cancer and prior irradiation in infancy and childhood. *J. nucl. Med.* **4**, 249–258, 1963.
- 307 Roy, A. D., R. H. Gardiner, W. M. Niblock. Thyroidectomy and the recurrent laryngeal nerves. *Lancet*, **1**, 988–1000, 1956.
- 308 Russell, W. L., L. B. Russell, E. M. Kelly. Radiation dose rate and mutation frequency *Science*, **128**, 1546–1548, 1958.
- 309 Russell, W. O., M. L. Ibanez, R. L. Clark, C. S. Hill, E. C. White. Follicular (organoid) carcinoma of the thyroid gland. In: *Thyroid cancer*, pp 14–24. Edited by C. E. Hedinger. UICC Monograph Series vol. 12. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1969.
- 310 Ryo, U. Y., J. E. Arnold, S. M. Pinsky. Sensitivity of thyroid scintigram in detection of nodule. *J. nucl. Med.* **16**, 563, 1975.
- 311 Saberi, M., R. D. Utiger. Serum thyroid hormone and thyrotropin concentrations during thyroxine and triiodothyronine therapy. *J. clin. Endocr.* **39**, 923–927, 1974.
- 312 Sachson, R., S. W. Rosen, P. Cuatrecasas, J. Roth, A. G. Frantz. Prolactin stimulation by thyrotropin-releasing hormone in a patient with isolated thyrotropin deficiency. *N. Engl. J. Med.* **287**, 972–973, 1972.

- 313 Saenger, R. L., F. N. Silverman, T. D. Sterling, M. E. Turner. Neoplasia following therapeutic irradiation for benign conditions in childhood. *Radiology*, **74**, 889–904, 1960.
- 314 Saenger, E. L., G. E. Thoma, E. A. Tompkins. Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism. *JAMA*, **205**, 147–154, 1968.
- 315 Safa, A. M., O. P. Schumacher, A. Rodriguez-Antunez. Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (¹³¹I) for hyperthyroidism. *N. Engl. J. Med.* **292**, 167–171, 1975.
- 316 Samaan, N. A., J. R. Beceiro, C. S. Hill, T. P. Haynie, H. J. Glenn. Thyrotropin-releasing hormone studies in patients with thyroid cancer. *J. clin. Endocr.* **35**, 438–443, 1972.
- 317 Samaan, N. A., R. C. Hickey, T. D. Bedner, M. L. Ibanez. Hyperparathyroidism and carcinoid tumor. *Ann. int. Med.* **82**, 205–207, 1975.
- 318 Sampson, R. J., C. R. Key, C. R. Buncher, S. Iijima. Thyroid carcinoma in Hiroshima and Nagasaki. *JAMA*, **209**, 65–70, 1969.
- 319 Samuels, B. I. Thermography, a valuable tool on the detection of thyroid disease. *Radiology*, **102**, 59–62, 1972.
- 320 Sanfelippo, P. M., O. H. Beahrs, W. M. McConahey, S. E. Thorvaldsson. Indications for thyroidectomy. *Mayo Clin. Proc.* **48**, 269–272, 1973.
- 321 Schall, G. L., R. Temple. Importance of proper bowel cleansing before ¹³¹I whole body scan or retention study. *J. nucl. Med.*, **13**, 181–182, 1972.
- 322 Schaller, R. T., J. K. Stevenson. Development of carcinoma of the thyroid in iodine-deficient mice. *Cancer*, **19**, 1063–1080, 1966.
- 323 Schauer, A., E. Kunze, B. Matzner. Pseudocarcinomatöse Schilddrüsenveränderungen nach thyreostatischer Therapie. *Verh. d. Dtsch. Ges. f. Path.* 56 Tagung, 369–372, 1973.
- 324 Schimke, R. N., W. H. Hartmann, T. E. Prout, D. L. Rimoim. Syndrome of bilateral pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and multiple neuromas. *New Engl. J. Med.* **279**, 1–7, 1968.
- 325 Schmucki, O., A. Sulmoni, F. Pupato. Spätkomplikationen der Blase nach Radiojodgabe bei Schilddrüsenmalignom. *Urologe A*, **12**, 130–133, 1973.
- 326 Schorr, I., H. T. Hinshaw, M. A. Cooper, D. Mahaffee, R. L. Ney. Adenyl cyclase hormone responses of certain human endocrine tumors. *J. clin. Endocr.* **34**, 447–451, 1972.
- 327 Schwarz, F., E. A. van Slooten, R. O. van der Heul. Schilddrüsenkarzinom. In: *Oncologie*, pp 249–258. Onder redactie van A. Zwaveling en R. J. van Zonneveld. Leiden, Stafleu, 1973.
- 328 Scott, J. S. Nonsurgical treatment of thyroid tumours and its results. *Proc. Roy. Soc. Med.* **67**, 66–67, 1974.
- 329 Seidlin, S. M., E. Siegel, S. Melamed, A. A. Yalow. Occurrence of myeloid leukemia in patients with metastatic thyroid carcinoma following prolonged massive radioiodine therapy. *Bull. N. Y. Acad. Med.* **31**, 410, 1955.
- 330 Shands, W. C., R. G. Gatling. Cancer of the thyroid: review of 109 cases. *Ann. Surg.* **171**, 735–745, 1970.
- 331 Shanon, E. Total thyroidectomy. *Arch. Surg.* **103**, 339–341, 1971.
- 332 Shapiro, S. J., N. B. Friedman, S. L. Perzik, B. Catz. Incidence of thyroid carcinoma in Graves' disease. *Cancer*, **26**, 1261–1270, 1970.
- 333 Sheline, G. E., S. Lindsay, K. R. McCormack, M. Galante. Thyroid nodules occurring late after treatment of thyrotoxicosis with radioiodine. *J. clin. Endocr.*, **22**, 8–18, 1962.
- 334 Shimaoka, K., J. E. Sokal, J. W. Pickren. Metastatic neoplasms of the thyroid gland. *Cancer*, **15**, 557–565, 1962.
- 335 Shimaoka, K., S. Takeuchi, J. W. Pickren. Carcinoma of the thyroid associated with other primary malignant tumors. *Cancer*, **20**, 1000–1005, 1967.
- 336 Silva, O. L., K. L. Becker, A. Primack, J. Doppman, R. H. Snider. Ectopic secretion of calcitonin by oat-cell carcinoma. *New Engl. J. Med.* **290**, 1122–1124, 1974.
- 337 Silverbert, S. G., R. V. P. Hutter, F. W. Foote. Fatal carcinoma of the thyroid: histology, metastases and causes of death. *Cancer*, **25**, 792–802, 1970.
- 338 Simpson, C. L., L. H. Hempelmann, L. M. Fuller. Neoplasia in children treated with X-rays in infancy for thymic enlargement. *Radiology*, **64**, 840–845, 1955.

- 339 Simpson, C. L., L. H. Hempelmann. The association of tumours and roentgen-ray treatment of the thorax in infancy. *Cancer* **10**, 42–56, 1957.
- 340 Sipple, J. H., The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Amer. J. Med.* **31**, 163–166, 1961.
- 341 Sivula, A. Size of primary tumour and occurrence and weight of regional lymph gland metastases in thyroid gland carcinoma in various age groups. *Acta chir. Scand.* **137**, 209–212, 1971.
- 342 Sizemore, G. W., V. L. W. Go, E. L. Kaplan, L. J. Sanzenbacher, K. H. Holtermuller, C. D. Arnaud. Relations of calcitonon and gastrin in the Zollinger-Ellison syndrome and medullary carcinoma of the thyroid. *New Engl. J. Med.* **288**, 641–644, 1973.
- 343 Sizemore, G. W., V. L. W. Go. Stimulation tests for diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Mayo Clin. Proc.* **50**, 53–56, 1975.
- 344 Sloan, L. W., Of the origin, characteristics and behavior of thyroid cancer. *J. clin. Endocr.* **14**, 1309–1321, 1954.
- 345 Slooten, E. A. van, M. Frenkel, J. F. M. Delemarre. Schildkliercarcinoom en röntgenbestraling. Vroege herkenning en behandeling. Veertiende jaarboek van kankeronderzoek en kankerbestrijding in Nederland. pp 43–50. Amsterdam, J. H. de Bussy. 1964.
- 346 Slooten, E. A. van, Schildkliercarcinoom. *Ned. T. Geneesk.* **116**, 1183–1192, 1972.
- 347 Sluiter, W. J., F. van Kersen, A. K. van Zanten, H. Beekhuis, H. Doorenbos. A radio-immunoassay of human TSH, employing a solid phase second antibody, and a purified globulin preparation for standardization of nonspecific protein interactions. *Clin. Chim. Acta*, **42**, 255–262, 1972.
- 348 Smedal, M. I., W. A. Meissner. The results of x-ray treatment in undifferentiated carcinoma of the thyroid. *Radiology*, **76**, 927–936, 1961.
- 349 Smedal, M. I., F. A. Salzman, W. A. Meissner. The value of 2 MeV Roentgen-ray therapy in differentiated thyroid carcinoma. *Amer. J. Roentg.*, **99**, 352–364, 1967.
- 350 Smith, D. G., S. H. Levitt. Radiation carcinogenesis: an unusual familial occurrence of neoplasia following irradiation in childhood for benign disease. *Cancer*, **34**, 2069–2071, 1974.
- 351 Smith, W. G., B. B. Kern. The nature of the mutation in familial multiple polyposis: papillary carcinoma of the thyroid, brain tumors and familial multiple polyposis. *Dis. Col. and Rect.* **16**, 264–271, 1973.
- 352 Smithers, D. W., N. Howard, N. G. Trott. Treatment of carcinoma of the thyroid with radioiodine. *Brit. med. J.* **4**, 969–974, 1965.
- 353 Smithers, D. W. Thyroid carcinoma treated with radioactive iodine. In: *Thyroid neoplasia*, pp 135–141. Edited by S. Young and D. R. Inman. London and New York. Academic Press. 1968.
- 354 Smithers, D. W., Carcinoma associated with thyroglossal duct anomalies. In: *Tumours of the thyroid gland*, pp 155–166. Edited by D. W. Smithers. Neoplastic disease at various sites, vol 6. Edinburgh and London, E. & S. Livingstone 1970.
- 355 Smithers, D. W. Malignant lymphomas of the thyroid gland. In: *Tumours of the thyroid gland*, pp 141–154. Edited by D. W. Smithers. Neoplastic disease at various sites, vol 6. Edinburgh and London, E. & S. Livingstone 1970.
- 356 Snyder, P. J., R. D. Utiger, Response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal man. *J. clin. Endocr.*, **34**, 380–385, 1972.
- 357 Snyder, P. J., R. D. Utiger. Inhibition of thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone by small quantities of thyroid hormones. *J. clin. Invest.* **51**, 2077–2084, 1972.
- 358 Snyder, P. J., R. D. Utiger. Repetitive administration of thyrotropin-releasing hormone results in small elevations of serum thyroid hormones and in marked inhibition of thyrotropin response. *J. clin. Invest.* **52**, 2305–2312, 1973.
- 359 Socolow, E. L., A. Harshizume, S. Neriischi, R. Niitani. Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation. *N. Engl. J. Med.* **268**, 406–410, 1963.
- 360 Söderström, N., M. Telenius-Berg, M. Åkerman. Diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid by fine needle aspiration biopsy. *Acta med. scand.* **197**, 71–77, 1975.
- 361 Spar, I. L. Genetic effects of radiation. *Med. Clin. North. Amer.* **53**, 965–976, 1969.

- 362 Speight, J. W., E. Smith, W. L. Baba, G. M. Wilson. Lymphocyte chromosomes in untreated and ^{131}I -treated thyrotoxic patients. *Endocr.*, **42**, 277-287, 1968.
- 363 Spencer, R., A. M. Holroyd. The value of ^{75}Se -selenomethionine scanning in solitary nodules of the thyroid gland. *Brit. J. Radiol.* **47**, 457-463, 1974.
- 364 Spiessens, H., H. Bruggeman, M. de Roo, O. Steeno. Significance of a cold mass in the thyroid. *J. Belge de Radiol.* **54**, 493-499, 1971.
- 365 Stahl, T. J., B. Shapiro. Use of human thyrotropin radioimmunoassay in the management of patients with thyroid carcinoma. *J. nucl. Med.* **14**, 900-902, 1973.
- 366 Stanbury, J. B. Myotonic dystrophy associated with thyroid disease. *J. clin. Endocr.* **14**, 1437-1443, 1954.
- 367 Sranbury, J. B., Thyroid-specific metabolic incompetence and tumor development. In: *Thyroid cancer* pp 183-190. Edited C. E. Hedinger. UICC Monograph Series vol 12. Berlin, Heidelberg, New York. Springer, 1969.
- 368 Starr, P., H. L. Jaffe, L. Oettinger. Late results of ^{131}I treatment of hyperthyroidism in 73 children and adolescents: 1967 follow-up. *J. nucl. Med.* **10**, 586-590, 1969.
- 369 Staunton, M. D., W. P. Greening. Clinical diagnosis of thyroid cancer. *Brit. med. J.* **4**, 532-535, 1973.
- 370 Steinberg, M., R. R. Cavalieri, S. H. Choy. Uptake of technetium 99m-pertechnetate in a primary thyroid carcinoma: need for caution in evaluating nodules. *J. clin. Endocr.* **31**, 81-84, 1970.
- 371 Steiner, A. L., A. D. Goodman, S. R. Powers. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine*, **47**, 371-409, 1968.
- 372 Steiner, H. Endokrin aktive Tumoren mit Amyloidstruma. Eine morphologische Untersuchung von Insulinomen und einen Calcitonin produzierenden Tumor. *Virchows Arch. Abt. A.* **348**, 170-180, 1969.
- 373 Steward, J. S., A. R. Sanderson. Chromosomal aberration after diagnostic x-irradiation. *Lancet*, **1**, 978, 1961.
- 374 Strong, E. W. Management of cancer of the thyroid. *Proc. 7 th Nat. Cancer Conference*. pp 179-185. Philadelphia. Lippincott, 1973.
- 375 Studer, H., P. Veraguth, F. Wyss. Thyrotoxicosis due to a solitary hepatic metastasis of thyroid carcinoma. *J. clin. Endocr.* **21**, 1334-1338, 1961.
- 376 Sung, L. C., R. R. Cavalieri. T_3 thyreotoxicosis due to metastatic thyroid carcinoma. *J. clin. Endocr.* **36**, 215-217, 1973.
- 377 Surks, M. I., A. R. Schadow, J. H. Oppenheimer. A new radioimmunoassay for plasma l-triiodothyronine: measurements in thyroid disease and in patients maintained on hormonal replacement. *J. clin. Invest.* **51**, 3104-3113, 1972.
- 378 Tashjian, A. H., K. E. W. Melvin. Medullary carcinoma of the thyroid gland. Studies of thyrocalcitonin in plasma and tumor extracts. *New Engl. J. Med.* **279**, 279-283, 1968.
- 379 Tashjian, A. H., H. J. Wolfe, E. F. Voelkel. Human calcitonin. Immunologic assay, cytologic localisation and studies on medullary thyroid carcinoma. *Amer. J. Med.* **56**, 840-849, 1974.
- 380 Tateishi, R., Y. Takahashi, A. Noguchi. Histologic and ultracytochemical studies on thyroid medullary carcinoma. *Cancer*, **30**, 755-763, 1972.
- 381 Taylor, K. J. W., D. A. Carpenter, J. J. Barrett. Gray scale ultrasonography in the diagnosis of thyroid swellings. *J. clin. Ultrasound*, **2**, 327-330, 1974.
- 382 Taylor, S., P. W. Davis. A review of the treatment of 222 patients with malignant tumours of the thyroid gland. In: *Tumours of the thyroid gland*, pp 243-258. Edited by D. W. Smithers. Neoplastic disease at various sites, vol. 6. Edinburgh and London, E. & S. Livingstone, 1970.
- 383 Teitelbaum, S. L., K. E. Moore, W. Shieber. Parafollicular cells in the normal human thyroid. *Nature* **230**, 334-338, 1971.
- 384 Thomas-Morvan, C., B. Nataf, M. Tubiana. Thyroid proteins and hormone synthesis in human thyroid cancer. *Acta endocr.* **76**, 651-669, 1974.
- 385 Thomas, C. G., Hormonal treatment of thyroid cancer. *J. clin. Endocr.* **17**, 232-237, 1957.

- 386 Thomas, C. G. Thyroid cancer: treatment. In: *The thyroid*, pp 453–467. Edited by S. C. Werner and S. H. Ingbar. Third edition. New York and London. Harper & Row. 1971.
- 387 Thomas, C. G., J. A. Buckwalter. Poorly differentiated neoplasms of the thyroid gland. *Ann. Surg.* **177**, 632–642, 1973.
- 388 Thompson, N. W., J. K. Harness. Complications of total thyroidectomy for carcinoma. *Surg. Gynaec. Obstet.* **131**, 861–868, 1970.
- 389 Thompson, N. W., W. R. Olsen, G. L. Hoffman. The continuing development of the technique of thyroidectomy. *Surgery*, **73**, 913–927, 1973.
- 390 Thijs, L. G. The value of diagnostic ultrasound in differentiating solid from cystic thyroid tumours. *Neth. J. Med.* **15**, 3–9, 1972.
- 391 Tollefsen, H. R., J. J. DeCosse, R. V. P. Hutter. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinical and pathological study of 70 fatal cases. *Cancer*, **17**, 1035–1044, 1964.
- 392 Tollefsen, H. R., J. P. Shah, A. G. Huvos. Papillary carcinoma of the thyroid. *Amer. J. Surg.* **124**, 468–472, 1972.
- 393 Tough, I. M., K. E. Buckton, A. G. Baikie, W. M. Court-Brown. X-ray induced chromosome damage in man. *Lancet*, **2**, 849–851, 1960.
- 394 Trout, H., D. Mulder. Surgery for parathyroid adenoma. *Arch. Surg.* **105**, 67–73, 1972.
- 395 Tubiana, M., G. Milhaud, G. Courtris. Medullary carcinoma and thyrocalcitonin. *Brit. med. J.* **4**, 87–89, 1968.
- 396 Tubiana, M., C. M. Lalanne, C. Bergiron, J. P. Monnier, R. Gérard-Marchant. Results obtained with radiotherapy in cases of thyroid cancer. In: *Thyroid cancer*, pp 279–288. Edited by C. E. Hedinger. UICC Monograph Series vol 12. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1969.
- 397 Turner, J. E., G. J. Weir. Pulmonary metastases from thyroid carcinoma detectable only by ¹³¹I scan. *J. nucl. Med.* **13**, 852–855, 1972.
- 398 Tyson, J. W., R. H. Wilkinson, L. R. Witherspoon, J. K. Goodrich. False-positive ¹³¹I total body scans. *J. nucl. Med.*, **15**, 1052–1053, 1974.
- 399 Utiger, R. D., Discussion. In: *Thyroid neoplasia* p. 276. Edited by S. Young and D. R. Inman. London and New York. Academic Press, 1968.
- 400 Valenta, L. Metastatic thyroid carcinoma in man concentrating iodine without organification. *J. clin. Endocr.* **26**, 1317–1324, 1966.
- 401 Valenta, L., Th. Lemarchand-Béraud, A. Vannotti, K. Silink. L'hormonogénèse dans le néoplasme thyroïdien. *Schweiz. med. Wschr.* **98**, 101–110, 1968.
- 402 Valenta, L., Th. Lemarchand-Béraud, J. Němec, M. Griessen, J. Bednář. Metastatic thyroid carcinoma provoking hyperthyroidism, with elevated circulating thyrostimulators. *Amer. J. Med.* **48**, 72–76, 1970.
- 403 Valenta, L. J., M. Michel-Bechet, J. B. Warshaw, F. Maloof. Human thyroid tumors composed of mitochondrion-rich cells: electron microscopic and biochemical findings. *J. clin. Endocr.* **39**, 719–733, 1974.
- 404 VanderLaan, W. P. The occurrence of carcinoma of the thyroid gland in autopsy material. *New Engl. J. Med.* **237**, 221–222, 1947.
- 405 Varma, V. M., W. H. Beierwaltes, M. M. Nofal, R. H. Nishiyama, J. E. Copp. Treatment of thyroid cancer. Death rates after surgery and after surgery followed by sodium iodide I-131. *JAMA*, **214**, 1473–1442, 1970.
- 406 Verdon, T. A., F. D. Hofeldt, C. R. Hartman, E. C. Lufkin. I-131 urinary excretion studies. *Rocky Mount. med. J.* **70**, 47–49, 1973.
- 407 Voelkel, E. F., A. H. Tashjian, F. F. Davidoff, R. B. Cohen, C. P. Perla, R. J. Wurtman. Concentrations of calcitonin and catecholamines in pheochromocytomas, a mucosal neurinoma and medullary thyroid carcinoma. *J. clin. Endocr.* **37**, 297–307, 1973.
- 408 Volpé, R. Acute nonsuppurative thyroiditis. In: *The thyroid*, pp 853–861. Edited by S. C. Werner and S. H. Ingbar. Third edition. New York and London. Harper & Row. 1971.
- 409 Vries, J., VMA, phaeochromocytom en schildkliercarcinoom. Proefschrift, Groningen. 1965.

- 410 Vries, J., E. L. Frensdorf, H. Doorenbos. Feochromocytoom, schildklier carcinoom en afwijkingen in de bijschildklieren (vier gevallen in een familie) *Ned. T. Geneesk.* **111**, 1509–1514, 1967.
- 411 Wade, J. S. H., P. Goodall, L. Deane, T. M. Dauncey. The course of partial parathyroid insufficiency after thyroidectomy. *Brit. J. Surg.* **52**, 497–503, 1965.
- 412 Wade, J. S. H., P. Fourman, L. Deane. Recovery of parathyroid function in patients with transient hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Brit. J. Surg.* **52**, 493–496, 1965.
- 413 Wallgren, A., T. Norin. Combined chemotherapy and radiation therapy in spindle and giant cell carcinoma of the thyroid gland. *Acta Radiol.* **12**, 17–20, 1973.
- 414 Walt, A. J., L. B. Woolner, B. M. Black. Primary malignant lymphoma of the thyroid. *Cancer*, **10**, 663–677, 1957.
- 415 Walt, A. J., L. B. Woolner, B. M. Black. Small-cell malignant lesions of the thyroid gland. *J. clin. Endocr.* **17**, 45–60, 1957.
- 416 Watanabe, S., Y. Shimamoto, T. Ohkita, H. Ezaki, T. Shigemitsu, N. Kamata. Leukemia and thyroid carcinoma found among A-bomb survivors in Hiroshima. In: *Current problems in the epidemiology of cancer and lymphomas*, pp 57–84. Edited by E. Grundman and H. Tulinius. Recent results in cancer research, vol 39. Berlin, Heidelberg, New York. Springer, 1972.
- 417 Weichert, R. F., The neural ectodermal origin of the peptide-secreting endocrine glands. *Amer. J. Med.* **49**, 232–241, 1970.
- 418 Weinstein, M. B., F. S. Ashkar, C. D. Caron. ⁷⁵Se-selenomethionine as a scanning agent for the differential diagnosis of the cold thyroid nodule. *Sem. nucl. Med.* **1**, 390–396, 1971.
- 419 Weiss, E. R., W. H. Bland, M. A. Winston, G. T. Krishnamurthy. Observations of the therapeutic merits of thyroid radioablation for treatment of malignant exophthalmos. *Nucl. Med.* **11**, 226–232, 1972.
- 420 Wellman, H. N., R. T. Anger. Radioiodine dosimetry and the use of radioiodines other than ¹³¹I in thyroid diagnosis. *Sem. nucl. Med.* **1**, 356–378, 1971.
- 421 Wenzel, K. W., H. Meinhold, U. Bogner, F. Adlkofer, H. Schleusener. Serum TSH levels in thyroidectomized patients after withdrawal of thyroid hormone therapy or oral administration of TRH. 19. Symp. Dtsch. Ges. Endokrin. Abstract no 15, *Acta Endocr. Suppl.* **173**, 1973.
- 422 Wenzel, K. W., H. Meinhold, H. Schleusener. Different effect of oral doses of T₃ or T₄ on the inhibition of TRH stimulated TSH response in man. Abstr. 5, 6th Annual meeting of the European thyroid association. *Endocrinologia experimentalis*, **8**, 159, 1974.
- 423 Werner, S. C. Hypothyroidism, introduction. In: *the Thyroid*, pp 715–721. Edited by S. C. Werner and S. H. Ingbar. Third edition. New York and London. Harper & Row. 1971.
- 424 Wiener, J. D., L. G. Thijs, S. Meijer. Thyroid carcinoma after ¹³¹I treatment for hyperthyroidism. *Acta med. scand.* **198**, 329–330, 1975.
- 425 Williams, E. D. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J. clin. Path.* **19**, 114–118, 1966.
- 426 Williams, E. D., S. M. M. Karim, M. Sandler. Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid. *Lancet*, **1**, 22–23, 1968.
- 427 Wilson, E. H., S. P. Asper. The role of X-ray therapy to the neck region in the production of thyroid cancer in young people. *Arch. int. Med.* **105**, 92–99, 1960.
- 428 Wilson, G. M., R. Kilpatrick, H. Eckert, R. C. Curran, R. P. Jepson, G. W. Bloomfield, H. Miller. Thyroid neoplasms following irradiation. *Brit. med. J.* **2**, 929–934, 1958.
- 429 Wilson, S. M., C. Platz, G. M. Block. Thyroid carcinoma after irradiation. *Arch. Surg.* **100**, 330–337, 1970.
- 430 Wilson, S. M., Carcinoma of the thyroid. Modalities of therapy. *Surg. Clin. North Amer.* **53**, 169–174, 1973.
- 431 Winship, T., R. V. Rosvoll. A study of thyroid cancer in children. *Amer. J. Surg.* **102**, 747–752, 1961.
- 432 Winship, T., R. V. Rosvoll. Thyroid carcinoma in childhood: final report on a 20 year study. *Clin. Proc. Children's Hospital.* **26**, 327–348, 1970.

- 433 Wolfe, H. J., K. E. W. Melvin, S. J. Cervi-Skinner, A. A. Al Saadi, J. E. Juliar, C. E. Jackson, A. H. Tashjian. C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. *New Engl. J. Med.* **289**, 437–441, 1973.
- 434 Wolfe, H. J., E. F. Voelkel, A. H. Tashjian. Distribution of calcitonin-containing cells in the normal adult thyroid gland. *J. clin. Endocr.* **38**, 688–694, 1974.
- 435 Wood, J. W., H. Tamagaki, S. Neriishi, T. Sato, W. F. Sheldon, P. G. Archer, H. B. Hamilton, K. C. Johnson. Thyroid carcinoma in atomic bomb survivors. *Amer. J. Epidemiol.* **89**, 4–14, 1969.
- 436 Woolner, L. B., O. H. Beahrs, B. M. Black, W. M. McConahey, F. R. Keating. Classification and prognosis of thyroid carcinoma. *Amer. J. Surg.* **102**, 354–387, 1961.
- 437 Woolner, L. B., W. M. McConahey, O. H. Beahrs, B. M. Black. Primary malignant lymphoma of the thyroid. *Amer. J. Surg.* **111**, 502–523, 1966.
- 438 Woolner, L. B., O. H. Beahrs, B. M. Black, W. M. McConahey, F. R. Keating. Thyroid carcinoma: general considerations and follow-up data on 1181 cases. In: *Thyroid neoplasia*, pp 51–79. Edited by S. Young and D. R. Inman. London and New York, Academic Press, 1968.
- 439 Woolner, L. B. Thyroid carcinoma: pathologic classification with data on prognosis. *Sem. nucl. Med.* **1**, 481–502, 1971.
- 440 Wozencraft, P., F. W. Foote, E. L. Frazell. Occult carcinomas of the thyroid: their bearing on the concept of lateral aberrant thyroid cancer. *Cancer* **1** 574–583, 1948.
- 441 Wright, H. K., G. N. Burrow, S. Spaulding, D. G. Sheahan. Current therapy of thyroid nodules. *Surg. Clin. North Amer.* **54**, 277–288, 1974.
- 442 Wychulis, A. R., O. H. Beahrs, L. B. Woolner. Papillary carcinoma with associated anaplastic carcinoma in the thyroid gland. *Surg. Gynaecol. Obst.* **120**, 28–34, 1965.
- 443 Wyse, E. P., C. S. Hill, M. L. Ibanez, R. L. Clark. Other malignant neoplasms associated with carcinoma of the thyroid: thyroid carcinoma multiplex. *Cancer*, **24**, 701–708, 1969.
- 444 Attie, J. N., R. A. Khafif. Preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Amer. J. Surg.* **130**, 399–404, 1975.
- 445 Brière, J., G. Pousset, P. Darsy et Guinet. Intérêt de l'association lithium-iode ¹³¹ dans le traitement des métastases captantes du cancer thyroïdien. *Ann. d'Endocrinologie*, **35**, 281–282, 1974.
- 446 Thijs, L. G., J. D. Wiener. Ultrasonic examination of the thyroid gland. *Amer. J. Med.* **60**, 96–105, 1976.
- 447 Tollefsen, H. R., J. P. Shah, A. G. Huvs. Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *Amer. J. Surg.* **130**, 390–94, 1975.